UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 151

Épidémiologie de la résistance de *Staphylococcus aureus*

(Analyse statistique de 3940 souches isolées en 5 ans)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Vendredi 6 Juillet 1973

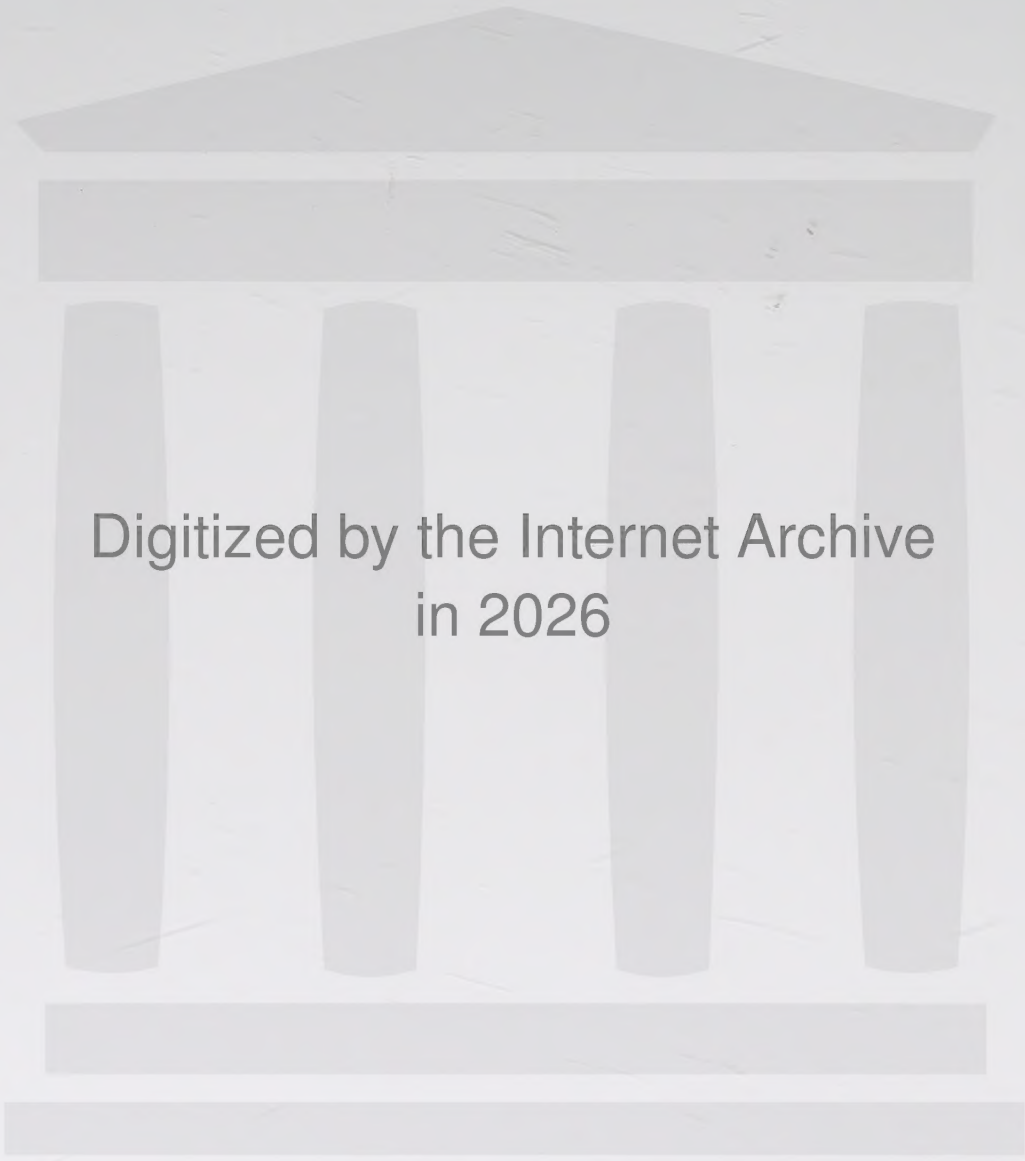
par Philippe-Henri CONTE
Licencié ès Sciences
né le 25 Avril 1947 à BORDEAUX (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. H. DULONG de ROSNAY, Professeur . . . . . Président

M. J. DUHAMEL, Professeur . . . . . }
M. J. LATRILLE, Agrégé . . . . . } Juges
M. J.P. FOURTILLAN, Agrégé . . . . . }

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire - BORDEAUX
— Tél. 91-12.59 —


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547309_0003

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 151

Épidémiologie de la résistance de *Staphylococcus aureus*

(Analyse statistique de 3940 souches isolées en 5 ans)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 6 Juillet 1973

par Philippe-Henri CONTE
Licencié ès Sciences
né le 25 Avril 1947 à BORDEAUX (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. H. DULONG de ROSNAY, Professeur	Président
M. J. DUHAMEL, Professeur	Juges
M. J. LATRILLE, Agrégé	
M. J.P. FOURTILLAN, Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire - BORDEAUX
— Tél. 91-12.59 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FILLE ALEXANDRA

A MA FEMME

qui m'a beaucoup aidé dans l'accomplissement de ce travail.

A MES PARENTS et GRANDS-PARENTS

avec toute mon affection.

A MA BELLE-FAMILLE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur J.C. ROQUES

Maître de Conférences agrégé de Biophysique
Médecin des Hôpitaux

Soyez ici remercié, Monsieur, pour l'accueil sympathique que vous nous avez toujours réservé, et l'amabilité avec laquelle vous avez bien voulu nous inclure dans un emploi du temps pourtant très chargé.

Nous tenons à remercier vivement

les Laboratoires Cétrane et Unilabo

et tout particulièrement le Docteur Dausse

pour leur précieuse contribution à la réalisation matérielle de ce travail.

Que soient également remerciés ici

tous ceux qui ont amicalement participé

à l'élaboration de notre travail.

A Monsieur le Professeur Lucien MASSÉ

Professeur Honoraire de Clinique chirurgicale
Chirurgien Honoraire des Hôpitaux
Membre de l'Académie nationale de Médecine
Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur
Conseiller régional de la Transfusion

Recevez, Monsieur, l'expression de toute notre gratitude pour l'intérêt que vous avez bien voulu nous porter, et les sages conseils dont vous nous faites encore profiter. Notre plus vif désir serait que ce travail ne vous déçoive pas.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur J. MOULINIER

Professeur associé d'Hématologie, Immunologie, Maladies du Sang
Directeur du Centre de Transfusion Sanguine

Vous trouvez toujours le temps de nous entendre avec attention. Soyez-en ici profondément remercié et recevez l'hommage respectueux d'un futur biologiste qui peut encore sacrifier à un certain éclectisme.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J.B. FOURTILLAN

Maître de Conférences agrégé de Pharmacie chimique
Assistant des Hôpitaux

En toute amitié, merci d'avoir bien voulu juger ce travail.

Monsieur le Docteur J. LATRILLE

Maître de Conférences agrégé de Bactériologie et Virologie
Médecin des Hôpitaux

Vous avez fort simplement accepté de juger ce travail. Recevez ici l'expression de notre reconnaissance, ainsi que pour la constante sympathie dont vous avez bien voulu nous faire bénéficier.

Monsieur le Professeur J. DUHAMEL

Professeur de Physique médicale et pharmaceutique
Ancien élève de l'Ecole Polytechnique
Electroradiologiste des Hôpitaux
Officier des Palmes académiques
Chevalier de la Santé Publique

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour le cordial accueil que vous nous avez réservé dans votre laboratoire et pour l'aide précieuse que v o u s nous avez apportée dans la conception et la réalisation de ce travail.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur H. DULONG DE ROSNAY

Professeur de Bactériologie - Virologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier des Palmes académiques

Ce travail est l'aboutissement des deux ans passés dans votre service, et qui ont décidé de notre vocation biologique. Nous avons voulu nous montrer digne de votre haute tenue scientifique. Nous vous remercions ici profondément pour l'aide que vous nous avez toujours apportée avec bienveillance au cours des nombreuses difficultés que nous avons rencontrées.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE DE *Staphylococcus aureus*

(Analyse statistique de 3940 souches isolées en 5 ans)

I N T R O D U C T I O N

"Parmi les bactéries pathogènes pour l'homme, le staphylocoque est la plus versatile et la plus infidèle aux antibiotiques. L'histoire de la thérapeutique anti-staphylococcique est une longue suite de victoires et de défaites successives". Cette remarque de P. BEGUE (6) semble bien résumer les constatations qui ont été faites dès l'emploi en thérapeutique du premier antibiotique synthétisé, et qui se sont vérifiées par la suite.

En effet, si l'on étudie l'histoire de la thérapeutique anti-staphylococcique, on voit que les espoirs des cliniciens ont été bien souvent déçus depuis 1941, et d'abord par FLEMING qui, dès 1942, signala l'apparition de quelques souches "à peu près insensibles à la pénicilline". Il s'écoula un délai de deux ans avant que la résistance à la pénicilline devienne un problème hospitalier. De nombreux auteurs signalèrent ensuite le même fait au fur et à mesure de l'apparition d'antibiotiques nouveaux. Ainsi Mary BARBER, en 1946, trouva 25 souches résistantes sur 200 souches de staphylocoques isolés dans un laboratoire de routine. La liste des publications (en Grande-Bretagne mais aussi en Australie, aux Etats-Unis, en Scandinavie, en France ou en U.R.S.S.), déborderait le cadre de cette introduction (3).

Le problème s'est ensuite posé avec une nouvelle acuité en Grande-Bretagne, il y a environ dix ans, où l'apparition de souches de staphylocoques non plus résistantes à un seul antibiotique mais à plusieurs à la fois posa de très graves problèmes et conduisit à fermer des services entiers. Les travaux de RITZ et BALDWIN pour la résistance à la pénicilline (1958), puis de MORSE pour la Streptomycine (1959), de COLLINS et MAC DONALD pour la Tétracycline (1962), de PATTEE et BALDWIN pour les macrolides (1962), de COLLINS et ROY pour le Chloramphénicol (1963), montrèrent que ces résistances étaient transmissibles par transduction (47) et mirent les auteurs sur la voie de la découverte des plasmides (matériel génétique extrachromosomique) qui se sont avérés être les supports de certains gènes

de résistance, notamment à la pénicilline. Il faut remarquer cependant que ce phénomène de polyrésistance avait été observé (et très étudié) au Japon, mais chez les entérobactéries (il s'agissait là de facteurs de résistance dont les mécanismes de transmission sont notablement différents) (16). En 1964, MAY confirma le phénomène pour la Tétracycline et l'Erythromycine. Un peu plus tard, un autre auteur, SERVIN-MASSIEU, mit en évidence l'existence de deux types de plasmides : un supportant le gène de résistance à la Tétracycline et l'autre concernant la résistance à la Pénicilline, l'Erythromycine et les sels de métaux lourds.

Donc, de la résistance à un antibiotique donné, le problème s'est un peu déplacé vers la polyrésistance, dont un des caractères est la plus grande fréquence de perte du caractère génétique porté par la plasmide.

En effet, la résistance bactérienne aux antibiotiques peut apparaître par deux mécanismes : mutation chromosomique ou résistance extrachrosomique. Une mutation chromosomique se produit généralement avec une fréquence de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-10} ; elle est stable, transmissible à la descendance et ne peut être annulée que par la mutation dite "réverse" (8, 13, 57). S'il y a donc peu de chances pour que la mutation apparaisse, il y en a également fort peu pour qu'une fois installée, elle disparaisse (45). Il est d'ailleurs très difficile de sélectionner des mutants résistants en laboratoire.

Dans le cas de la résistance extrachrosomique, les mécanismes sont notablement différents. Les chercheurs Japonais avaient mis en évidence chez les entérobactéries un facteur extrachromosomique de résistance transmissible par conjugaison d'un germe à l'autre. Or, il n'y a pas de conjugaison chez les staphylocoques, donc pas de R-facteur à proprement parler. Cependant, il existe un matériel analogue (le plasmide) qui se comporte comme le R-facteur en ce sens qu'il transmet lui aussi des caractères génétiques gouvernant la résistance à certains antibiotiques. Mais ici la transmission du (ou des) plasmide se fait par l'intermédiaire de particules phagiques, donc par transduction. La répartition des plasmides aurait même pour beaucoup d'auteurs un caractère épidémique. La transmission des plasmides d'un staphylocoque à un autre peut également se faire par l'intermédiaire d'une bactérie lysogène ; NOVICK et MORSE ont montré que la transmission de la résistance à Pénicilline, Erythromycine et Streptomycine se faisait dans le sens bactérie P^+ vers bactérie P^- (*) ; or les bactéries lysogènes sont très nombreuses dans les lésions ou chez les porteurs sains, et ce transfert se fait in vivo et non in vitro (58).

(×) Bactérie P^+ : bactérie qui possède le plasmide ; bactérie P^- : bactérie qui ne le possède pas.

De nombreux auteurs se sont également penchés sur les différents aspects de ce problème, qui est tout à fait à l'ordre du jour. En ce qui concerne le staphylocoque nous pouvons citer les travaux de RICHMOND (68), de HASHIMOTO (27), KASUGA (35, 36), KONO (39, 40, 41), MITSUHASHI (50), PEYRU (64), DYKE (20), en restant toujours incomplet car c'est un domaine qui évolue très rapidement.

Quoiqu'il en soit, un des principaux caractères de la résistance extrachromosomique est la plus grande fréquence de perte des caractères de résistance, donc du plasmide ; c'est ainsi que Mary BARBER avait constaté la "réversion" vers la sensibilité de 17 souches sur 32 qui au départ étaient toutes résistantes. On conçoit donc que la réacquisition du plasmide soit tout aussi fréquente. NOVICK et MORSE pensent également qu'il y a un rôle sélectif joué par la thérapeutique antibiotique (58). D'autres auteurs ont même mis en évidence un système inductible de résistance aux macrolides (27, 39).

Tenant compte de ces données, nous avons eu plusieurs buts dans notre travail.

- Tout d'abord un but simplement épidémiologique dans l'esprit des indications du premier Colloque Européen sur l'Hospitalisme (67) : déterminer en fonction de plusieurs paramètres (années, services, prélèvements), la sensibilité du staphylocoque dans les Hôpitaux PELLEGRIN-TONDU de Bordeaux, entre 1967 et 1971.

Cela avait été déjà entrepris au même hôpital sur la période 1963-1967 (18). Il a paru intéressant de la poursuivre pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, seule l'étude menée sur plusieurs années et donc sur un très grand nombre de souches aura une certaine valeur statistique, donc pronostique, étant donné qu'il est toujours difficile de choisir un échantillon représentatif d'une population aussi mouvante.

D'autre part, au cours de la période précédente, ont été notés des phénomènes particuliers qu'il était intéressant de suivre dans le temps, de façon à obtenir une vue plus globale du phénomène.

Enfin, cela permettrait d'actualiser notablement le problème des sensibilités et surtout celui des résistances : au cours de la période 1963-1967, la discussion avait surtout concerné les résistances croisées, qui sont actuellement une notion bien classique ; les polyrésistances nous ont plus particulièrement retenu, car il nous a paru qu'on pouvait par l'analyse des chiffres obtenus, émettre certaines hypothèses sur la résistance extra-chromosomique (ces hypothèses appelant bien sûr une vérification expérimentale).

- Mais aussi il nous a paru qu'on pouvait faire entrer ces résultats locaux dans un cadre plus général. En effet, le "status", à un moment donné, de la résistance d'un germe aux antibiotiques est fonction de plusieurs facteurs :

. La résistance (le plus souvent extrachromosomique) de ce germe. Mais la notion de "résistance hétérogène" notamment aux pénicillines semi-synthétiques et résistantes aux pénicillinases (5,38), de même que les temps d'acquisition de la résistance (8)doivent faire garder à l'esprit que la population microbienne n'a pas une composition homogène.

. Du point de vue de l'hospitalisme, plusieurs facteurs concourent à l'apparition des résistances :

- D'abord la thérapeutique antibiotique elle-même. De nombreux auteurs se sont attachés à en dénoncer les dangers et ont analysé très précisément les raisons des échecs de l'antibiothérapie (13, 22, 67, 84).

Parmi celles-ci on peut d'abord incriminer le mauvais choix du médicament et ceci est une corollaire de l'étude de la résistance du germe. Trop de praticiens prescrivent encore à l'aveugle un antibiotique voire deux "pour avoir une chance d'en avoir au moins un d'actif". A cela il y a plusieurs objections. D'abord, il se peut que ces deux antibiotiques soient l'un et l'autre inactifs (ce qui n'est pas rare en particulier chez le staphylocoque), et donc au mieux il y en aura un qui sera inutile; du point de vue clinique on augmente les chances d'avoir une intolérance ; enfin, du point de vue pharmacocinétique, il n'y a pas de potentialisation en matière d'antibiotiques et on n'a même pas la possibilité d'en diminuer les doses.

D'autre part, une antibiothérapie aveugle sera sans nul doute efficace, mais ce sera le plus probablement sur les germes saprophytes de l'individu (non pathogènes), amenant ainsi un déséquilibre de sa flore microbienne. Or celle-ci, qu'elle qu'elle soit et où qu'elle soit, est un milieu en équilibre très fragile : toute perturbation de cet équilibre va pouvoir favoriser l'apparition de germes pathogènes, qui eux ne seront pas forcément sensibles à l'antibiotique en cause, et que l'existence de la flore normale saprophyte empêchait de proliférer. Un antibiotique "aveugle" risque donc fort de provoquer une "sélection" de germes à la fois pathogènes et résistants, ce qui n'est évidamment pas le but poursuivi. Nous ne parlerons pas ici des mycoses (candidoses notamment) dues aux antibiotiques et actuellement bien connues.

On peut étendre ces remarques à l'antibiothérapie dite "de couverture", ou préventive.

Du même ordre de phénomènes relève également la "mode" des antibiotiques nouveaux (ce phénomène est apparu la première fois avec la Pénicilline et continue de se produire) : on donne un antibiotique nouveau "en couverture" ; au début de son utilisation il est actif, puis il le

devient de moins en moins car d'une part il a sélectionné des mutants résistants (chromosomiques ou extrachromosomiques) et d'autre part il a tué la flore saprophyte physiologique.

D'autres facteurs concourent à la multiplication des germes résistants, et en particulier le large emploi des antibiotiques par les médecins mais aussi par les malades eux-mêmes, et souvent sans consulter leur médecin. Mais ceci concerne davantage les staphylocoques (et les autres germes) non hospitaliers.

Il faut donc essentiellement retenir de ces considérations le rôle de "pression sélective" joué par les antibiotiques, et la nécessité de ne prescrire que des antibiotiques actifs à coup sûr.

- La notion de passages successifs, qui font acquérir au germe une virulence exacerbée.

- L'importance du terrain réceptif, du fait d'agressions antérieures, qui ont déjà épuisé les réserves de défense naturelle du malade.

- L'asepsie, difficile déjà à mettre en pratique dans les services de médecine, est encore plus aléatoire dans les services de chirurgie (12, 15, 30, 67, 83) où les portes d'entrée iatrogèniques sont très multipliées (trachéale, veineuse, oculaire, urinaire, méningée, sans compter les portes d'entrée sous-cutanée et intra-musculaire). De plus, la contamination aérienne joue un grand rôle, dont on ne se méfie pas assez souvent.

Mais il faut également aborder le problème du point de vue cinétique : dans le cas de l'introduction d'un germe hautement virulent (par un malade ou un porteur sain), ce germe risque de contaminer les autres malades et tout le service, créant ainsi une épidémie de germes virulents. N'ayant pas fait auparavant l'expérience de la thérapeutique antibiotique, ce germe va y être sensible et la thérapeutique va ainsi sélectionner un petit nombre de germes résistants ou de souches résistantes qui demeureront à l'état endémique dans le service, jusqu'à l'apparition d'un nouveau type de germes qui suivra la même évolution. Il faut donc considérer l'évolution des sensibilités dans le temps en fonction de ces souches résistantes résiduelles, et d'autre part des souches nouvellement importées dans les services. Il semble d'ailleurs (ainsi qu'on pourra le constater par la suite) que ces notions puissent expliquer l'allure de certaines souches.

Nous nous sommes donc fixé trois buts dans ce travail :

- Evaluer l'endémie staphylococcique des hôpitaux Pellegrin-Tondu de 1967 à 1971 en fonction de différents paramètres.
- Comparer nos résultats avec ceux qu'avaient obtenus pour les mêmes hôpitaux DULONG de ROSNAY, DUHAMEL et DARGACHA-SABLE (18).

- Tenter d'insérer nos résultats dans un contexte plus général, en tenant compte du fait que la population staphylococcique d'un hôpital est en réalité très hétérogène et en constant renouvellement.

Il nous reste à préciser que ce travail est une évaluation statistique d'un récent passé. Il ne contient donc que des probabilités d'activité des antibiotiques étudiés vis-à-vis du staphylocoque et ne saurait prendre la valeur d'un manuel de références pour l'indication de tel ou tel antibiotique (si tant est qu'un tel manuel existe). De cela le thérapeute seul est juge, car il agit, lui, "hic et nunc".

P L A N

MATERIEL ET METHODES

1ère PARTIE : Etude des sensibilités.

- *Premier chapitre :* Analyse globale des sensibilités sur les cinq ans.
- *Deuxième chapitre :* Etude des sensibilités en fonction du temps.

  Cela a permis de prolonger dans une certaine mesure les courbes de la période précédente.
- *Troisième chapitre :* Etude des sensibilités en fonction de la nature des prélèvements.
- *Quatrième chapitre :* Etude des sensibilités en fonction de l'origine des prélèvements. Mais il apparaît que la disposition de l'hôpital par pavillons favorise peu la dissémination des germes d'un service dans tout l'hôpital. De plus, les différents services ont des prélèvements variés. Chacun a donc une individualité qu'il fallait conserver.
- *Cinquième chapitre :* L'étude analytique de chaque service. Nous l'avons réalisée en fonction des prélèvements pour faire suite à l'étude précédente. Mais une étude par années aurait mieux illustré ce que nous avons dit plus haut. La programmation telle qu'elle était ne le permettait pas.
- *Sixième chapitre :* Comparaison de prélèvements de même nature effectués dans des services différents.

2ème PARTIE : Etude des résistances.

- *Premier chapitre :* Etude des résistances associées. Nous sommes allés jusqu'à 7 antibiotiques (limite de capacité de l'ordinateur). Nous n'avons pu la réaliser en fonction des mêmes paramètres que celle des sensibilités. Or cela aurait pu être très riche d'enseignements, notamment au niveau d'une étude "géographique" et d'une étude en fonction du temps.
- *Deuxième Chapitre :* Etude des résistances croisées. Ici aussi même limite de 7 antibiotiques, ce qui est nettement insuffisant, mais donne des résultats conformes à ce qu'on savait déjà.

D I S C U S S I O N - C O N C L U S I O N S -

MATERIEL ET METHODES

LES SUBSTRATS DE L'INFORMATION.

1 - LE GERME.

Si beaucoup d'éléments ont varié par rapport à la période 1963-1967, le traitement des prélèvements n'a pas beaucoup été modifié, ce qui est un bon garant d'homogénéité.

Les prélèvements ont donc été soumis successivement aux différents stades suivants :

- D'abord examen direct à la coloration de Gram.
- Ensemencement sur divers milieux selon la nature du prélèvement et les germes qu'on était en droit d'attendre ; quand il s'agissait du staphylocoque un milieu était commun à tous les prélèvements, le milieu de Chapman, qui permet la lecture de l'attaque du mannitol ainsi que celle de la pigmentation.
- Recherche de la staphylocoagulase selon la technique de l'Institut Pasteur de Paris, sur plasma de lapin.
- Recherche de l'ADNase sur milieu à 2 °/₀₀ d'ADN (préparé sous sa forme déshydratée par le Baltimore Biological Laboratory et coulé en boîtes de Pétri ; le germe est ensemencé en stries sur la surface de la gélose et l'adjonction après la culture de HCl N provoque l'apparition d'une zone transparente autour de la strie si la culture est ADNase positive).

  Cette technique n'entrait pas au cours de la période précédente dans le cadre des examens de routine.

Presque tous les staphylocoques étudiés ici présentaient ces caractères de pathogénicité (mannitol +, coagulase +, ADNase + et pigmentation dorée). Ceux auxquels un de ces caractères manquait y ont été inclus quand ils ont été reconnus responsables de processus pathologiques ; c'est par exemple le cas des staphylocoques blancs isolés d'endocardites.

2 - LES PRELEVEMENTS.

a) Provenance :

Le nombre des services fournisseurs a augmenté par rapport à la période 1963-1967 : nous disposions dans notre étude des prélèvements provenant de 16 services (au lieu de 10) qui se répartissent comme suit :

- *8 services de chirurgie :*

  . 2 services de chirurgie générale (mais dont la dominante concerne la chirurgie vasculaire pour l'un et la traumatologie pour l'autre), dénommés Clinique Chirurgicale et T.G. Traumatologie ; ils sont nettement à l'écart des autres pavillons.

  . Nous avons ensuite, groupés dans un même bâtiment, quatre services, qui sont :

    - Clinique Traumatologique (rez-de-chaussée et premier étage),
    - Brûlés (deuxième étage),
    - Neurochirurgie (troisième étage), (*)
    - au sous-sol se trouve le Déchocage.

  . A l'hôpital du Tondu se trouvent deux services plus spécialisés, la Clinique Urologique et la clinique O.R.L.

- *2 services de gynécologie-obstétrique :*

  . D'abord la Maternité, située tout à fait à l'écart, à une des extrémités du parc de l'hôpital.

  . D'autre part, la Clinique Obstétricale, relativement voisine du bloc de la traumatologie.

(*) On peut déjà faire des remarques ici quant à la position discutable qu'occupe le service des brûlés, sur le plan de l'hospitalisme.

- *5 services de médecine :*

  . Clinique Dermatologique, dans un pavillon faisant "le pendant" de la Clinique Obstétricale par rapport au bloc de la Clinique Traumatologique. Elle se situe au premier étage. Il n'y a pas que la Clinique Dermatologique dans ce pavillon (les convalescents de la Clinique Traumatologique y sont aussi).

  . La Clinique des Maladies Infectieuses n'existe en fait que depuis 1970. Elle est dans le même bâtiment que le laboratoire.

  . La Clinique Néphrologique et la Clinique Rhumatologique, lors des premières années de notre étude, voisinaient dans le même bâtiment. Depuis 1970, la Clinique Néphrologique a déménagé pour s'installer dans des bâtiments neufs.

  . Il y a enfin un service que l'usage du laboratoire a fait baptiser "Médecine Tondu", du nom de son orientation et de sa localisation. Ce service abrite plus volontiers des malades chroniques et en particulier neurologiques. Nous l'appellerons "Clinique Médicale".

- *Il y a enfin, un service mixte, à la fois médical et chirurgical, qui fait partie de l'hôpital du Tondu : la Cardiologie.*

  Sa double appartenance peut poser quelques problèmes mais la communauté de personnel et de malades lui donne une grande autonomie.

  C'est d'ailleurs - et de loin - le service le plus important numériquement, dans notre étude.

b) Nature :

Le nombre des souches de staphylocoques dont nous disposions (3940) nous a conduit à distinguer 9 types de prélèvements :

- Pus.
- Urines.
- Hémocultures.
- Crachats.
- Pertes.
- Coprocultures.
- Liquides céphalo-rachidiens.
- Séreuses (et épanchements de toutes sortes).
- On a groupé sous la rubrique "Divers" tous les prélèvements d'autre nature (sécrétions trachéales, prélèvements de nez et de gorge par écouvillonnage, prélèvements systématiques chez des porteurs sains, prélèvements de plaies opératoires ou d'escarres non suppurées, ...).

3 - LE TRAITEMENT DES PRELEVEMENTS.

La mise en culture a toujours précédé l'établissement de l'antibiogramme (cf. plus haut).

Ici aussi nous ne pouvons que donner comme référence la technique utilisée au cours de la période précédente (18), qui n'a pas varié et qui est celle que préconise CHABBERT. On a donc là un autre facteur d'homogénéité qui est loin d'être négligeable. La seule amélioration qui a été apportée concerne la manière de déposer les disques imprégnés d'antibiotiques. Elle s'est un peu automatisée, ce qui est une conséquence normale de l'augmentation du nombre des prélèvements. Elle pourrait l'être davantage (31). En ce qui concerne le nombre des antibiotiques testés, il a doublé par rapport à la période précédente : dans notre étude nous disposions de:

- Deux tétracyclines : Chlortétracycline et Doxycycline.
- Trois macrolides : Erythromycine, Spiramycine et Oléandomycine.
- On peut adjoindre à ce groupe des macrolides les deux synergistines (Pristinamycine et Virgimycine) ainsi que la Lincomycine et la Clindamycine (Chlordésoxylincomycine).
- Deux rifamycines : Rifamycine S.V. et Rifampicine.
- Cinq aminosides : Streptomycine, Kanamycine, Gentamycine, Paromomycine et Néomycine.
- Novobiocine et Fucidine, qui ont souvent un comportement similaire, comme nous le verrons par la suite.
- Sept pénicillines : Pénicilline G; Diméthoxypénicilline ou Méthicilline, Ampicilline, Oxacilline, Métampicilline, Hétacilline et Carbénicilline.
- Trois céphalosporines : Céphaloridine, Céphalotine et Céphaloxine.
- Le Chloramphénicol.
- Un Sulfamide qui est l'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprime, commercialisé sous les noms de Bactrim ou d'Eusaprim ; nous avons utilisé le sigle S.T. pour le dénommer dans ce travail.

Ceci nous donne donc un total de trente antibiotiques, contre seize qui avaient été utilisés au cours de la période précédente.

On doit donc remarquer que certaines familles d'antibiotiques se sont beaucoup enrichies. C'est le cas pour les tétracyclines avec la Doxycycline, pour les macrolides avec l'Oléandomycine, la Lincomycine et la Clindamycine, pour les rifamycines avec la Rifampicine, pour les aminosides avec la Gentamycine (qui semble une acquisition thérapeutique importante), la Paromomycine et la Néomycine (cet antibiotique est peu apparu dans notre étude en raison de la faiblesse des effectifs avec lesquels il a été testé), des pénicillines avec la Métampicilline, l'Hétacilline et la Carbénicilline (au sujet desquels on peut faire la même remarque

que pour la Néomycine), et des céphalosporines (qui n'étaient pas différenciées dans l'étude précédente). L'association S.T. n'existait pas en 1967.

L'interprétation des antibiogrammes a été effectuée avec les mêmes critères qu'au cours de la période 1963-1967 (18) :

- Souche sensible : diamètre d'inhibition $\geqslant$ 20 mm ;
- Souche résistante : diamètre $\leqslant$ 13 mm ;
- Souche limite : diamètre d'inhibition de 13 à 20 mm.

Il y a cependant une différence avec l'étude précédente : nous avons, pour une plus grande précision, tenu compte de quatre catégories de germes : sensibles, résistants, limites et non testés. Cela avait deux types de conséquences :

- Nos calculs de pourcentages de sensibilité et de résistance portent sur les germes qui ont été réellement testés avec l'antibiotique en cause.
- Nous avons considéré alternativement les souches limites comme si elles étaient résistantes (dans l'étude des sensibilités) et comme si elles étaient sensibles (dans l'étude des résistances). Nous reviendrons sur ce point qui peut paraître discutable au cours de notre discussion.

Nous pensons ainsi être arrivés à des résultats d'une plus grande précision et susceptibles de faire apparaître uniquement les antibiotiques réellement actifs.

Il va sans dire que plusieurs remarques doivent être faites sur le comportement des staphylocoques face aux antibiotiques in vivo et in vitro, et aussi sur le problème des souches limites. Nous les envisagerons également au moment de la discussion.

LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION.

Les travaux qui se réalisent depuis quelques années sur de grandes séries de souches bactériennes utilisent le traitement informatique, qui réalise une grande économie de temps et de travail. Les techniques et les programmes varient selon ce que recherchent les auteurs (24, 60, 70, 72, 75, 76). Nous avons utilisé de même le traitement informatique, avec les caractéristiques suivantes :

1 - LA FEUILLE D'ANTIBIOGRAMME.

Les résultats des tests effectués sur chaque antibiotique ont été consignés sur des feuilles spéciales comportant quatre rubriques (codées

ANTIBIOGRAMME

Date	Nom	N° entrée

Service	Produit examiné	Germe

DENOMINATION	CODE	R_1	L_2	S_3	PF_4	DENOMINATION	CODE	R_1	L_2	S_3	PF_4
Chlortetracycline	01					Pénicilline	40				
Doxycycline (Vibramycine)	02					Dimethoxy Penicilline	41				
Erythromycine	10					Ampicilline	42				
Spiramycine (Rovamycine)	11					Oxacilline	43				
Oleandomycine	12					Metampicilline (Suvipen)	44				
Pristinamycine (Pyostacine)	13					Hetacilline (Versapen)	45				
Staphylomycine	14					Carbenicilline (Pyopen)	46				
Lincomycine	15					Cephalotine (Keflin)	47				
Lindamycine (Dalacin)	16					Cephaloridine (Keflodin)	48				
Rifamycine (Rifocine)	20					Cephalexine (Ceporexine)	49				
Rifampicine (Rifadine)	21					Colymicine	60				
Streptomycine	30					Polymyxine	61				
Néomycine	31					Chloramphenicol	70				
Framycétine	32					Nibiol	71				
Kanamycine	33					Furadoine	72				
Paramomycine (Humatine)	34					Acide Nalidixique (Negram)	73				
Gentamycine	35					Fucidine	74				
Novobiocine	36					Triméthoprime, Sulfaméthoxazole	80				

R = Résistant L = Limite S = Sensible PF = Pas fait

de 1 à 4) correspondant aux souches sensibles, limites, résistantes et "pas fait".

D'autre part, plusieurs indications figurent sur ces feuilles, avec, en plus du nom du malade, et des renseignements le concernant, un numéro de code pour les services (de 01 à 16), les prélèvements (de 01 à 09) et les germes (étant donné que tous les germes ont été traités au départ, le staphylocoque, dont nous nous sommes plus particulièrement occupé, avait le code 02).

Enfin, chaque antibiotique a reçu un numéro de code particulier. Ce procédé a permis de réaliser facilement des cartes perforées en vue du traitement informatique.

2 - LE TRAITEMENT INFORMATIQUE DES RESULTATS.

Il a été réalisé par MM. CASTAGNET et DAVID, du Centre d'Applications Statistiques et Comptables, qui nous ont toujours reçu avec une grande amabilité dans leurs services, et qui ont bien voulu nous communiquer les caractéristiques essentielles de la machine sur laquelle les travaux ont été effectués :

- Marque et type : Bull General Electric GE 400.
- Temps d'accès mémoire : 3,85 microsecondes.
- Volume de la mémoire centrale : 128 000 caractères.
- L'unité centrale comprend un dispositif de virgule flottante câblée, particulièrement appréciable dans le calcul scientifique.
- Parmi les unités périphériques la machine comportait :
  - . 9 dérouleurs de bandes magnétiques ayant une vitesse de lecture/écriture de 42 000 caractères par seconde.
  - . 6 unités de disques magnétiques correspondant à un volume d'environ 900 millions de caractères et permettant une vitesse de lecture/écriture de plus de 100 000 caractères par seconde.
  - . Un lecteur de cartes d'un débit de 900 cartes par minute.
  - . Un perforateur de cartes d'un débit de 200 cartes par minute.
  - . Un lecteur de bandes perforées.
  - . Et enfin, une imprimante rapide permettant l'écriture de 1200 lignes par minute.
- Cette machine comporte de plus actuellement une table traçante Benson que nous n'avons pu utiliser dans notre travail car au moment de la sortie des états, le C.A.S.E.C. n'en disposait pas encore. Nous avons donc tracé nos courbes selon l'antique méthode manuelle....

3 - L'INTERPRETATION DES RESULTATS.

a) Le test de χ^2 :

L'interprétation des résultats obtenus, qui se présentaient comme on le verra, sous la forme d'états comportant le nombre de souches résistantes, limites, sensibles et non testées pour chaque antibiotique, et les pourcentages correspondants (qui ne sont en fait que des probabilités d'activité de ces antibiotiques), demandait à être plus étayée que par le simple examen des pourcentages.

Cette remarque concerne en particulier les antibiotiques récemment introduits (S.T., Céphalexine, Rifampicine,...) et qui par conséquent se sont adressés à un effectif de souches beaucoup plus faible que celui des autres. Pouvait-on accorder à ces résultats la même valeur qu'aux autres ?

Pour cela nous avons utilisé le test du χ^2 de Pearson, qui est un test de conformité visant à comparer une distribution de fréquences expérimentales à une distribution théorique, conséquence d'une loi déjà connue (44).

Ceci a été réalisé dans le but de déterminer si les fluctuations d'année en année (ou de service à service ou de prélèvement à prélèvement) par rapport aux chiffres théoriques étaient le fait du hasard ou si elles impliquaient une autre action qui puisse provoquer ces différences (cette autre action étant alors, toutes choses étant supposées égales par ailleurs, celle de l'antibiotique).

Pour calculer le χ^2 , on doit d'abord calculer l'écart entre le chiffre réel observé (nombre de souches sensibles et de souches résistantes) et le chiffre théorique calculé. Cette valeur est la suivante :

$$\frac{(R-T)^2}{T}$$

Et pour l'ensemble des classes de distirbution, soit pour les cinq ans, par exemple, ou les 9 types de prélèvements ou les 16 services, la formule utilisée sera :

$$\chi^2 = \frac{(R_1-T_1)^2}{T_1} + \frac{(R_2-T_2)^2}{T_2} + \ldots + \frac{(R_n+T_n)^2}{T_n} = \Sigma \frac{(R-T)^2}{T}$$

Nous n'avons pas calculé les χ^2 pour tous les antibiotiques. En effet, notamment dans les cas de la Céphalotine et de la Rifampicine, nous nous heurtions au cours du calcul à une division par zéro, ou les chiffres théoriques étaient inférieurs à 5 dans plus de 25 % des cas. Nous avons donc négligé de les calculer, ces χ^2 n'étant évidemment, sur le simple aspect des chiffres, pas significatifs. On rejoint donc ici le problème

de la crédibilité de certains pourcentages flatteurs chez des antibiotiques récents (comme on pourra en juger par la suite).

Après avoir calculé les χ^2 il faut les interpréter. Et pour cela il faut d'abord savoir que les χ^2 varieront suivant le nombre de degrés de liberté (ou selon le nombre de classes de distribution) ; quand on ne fixe pas d'autres conditions que l'égalité entre Σ R et Σ T, ce nombre de degrés de liberté est égal à n-1, soit :

- pour l'étude par années n-1 = 4,
- pour les services n-1 = 15,
- pour les prélèvements n-1 = 8.

- *Remarque :*

Le décompte du nombre de degrés de liberté d'un χ^2 est en fait un temps très important de cette théorie, beaucoup plus délicat que ne semblent le dire les manuels. Etudier la conformité de nos résultats expérimentaux avec les résultats théoriques ne pouvait se faire qu'en estimant certaines quantités à partir de l'échantillon lui-même, ce qui diminue le nombre de degrés de liberté d'autant d'unités qu'il y a de paramètres d'estimés. Dans nos mesures il n'y a qu'un paramètre d'estimé, donc nous devrions utiliser une table de χ^2 avec un degré de liberté de moins que ceux que nous indiquons. Pourtant, nous nous en tiendrons au précédent et ceci pour deux raisons :

- Nos échantillons sont étudiés in vitro mais cela ne préjuge en rien de l'attitude thérapeutique qui sera suivie dans le service et qui se fonde essentiellement sur le syndrome clinique du malade et sur certaines considérations annexes, que nous n'avons pas à connaître. Il faut tenir compte aussi du fait que dans une certaine mesure (d'ailleurs ignorée) les classes ne sont pas indépendantes, mais reflètent l'évolution des bactéries considérées dans le service.

- VESSEREAU en 1958, GAYRAL et HURON en 1971, ont étudié à la suite d'ailleurs de différents auteurs, le comportement du test χ^2 lorsqu'il se trouve dans des conditions de validité limites. Ce mouvement de pensée, qui soulignons-le, remonte très loin, aboutit à admettre qu'un résultat considéré comme significatif ne l'est pas forcément et qu'en somme il faut admettre qu'un χ^2 significatif à un taux de risque de 0,05 comporte en réalité dans son interprétation un risque supérieur. Malheureusement, on ne peut pas donner de règle pour cette correction, qui reste largement sentimentale. Aussi considérant que la valeur critique du χ^2 , c'est-à-dire la valeur à partir de laquelle le χ^2 pourra être considéré comme significatif, croît avec le nombre de degrés de liberté retenu, en adoptant comme règle de conduite de choisir un nombre de degrés de libertés trop grand, on se montre plus sévère pour le choix de la valeur critique. Une valeur calculée significative dans ces conditions aura donc

une valeur supérieure et notre critique des résultats sera plus sévère. De combien l'est-elle ? Cela dépend évidemment du nombre de degrés de liberté du χ^2, mais la discussion est une affaire de statisticiens et non de bactériologistes. Autrement dit, un antibiotique que nous retenons comme donnant des résultats significatifs sera jugé un peu trop sévèrement (mais sûrement pas beaucoup).

La discussion serait du reste facilitée par le fait que nos échantillons sont de taille relativement importante.

Nous avons trouvé à cette technique de majoration du nombre de degrés de liberté deux avantages pratiques importants :

- La sévérité du jugement est plus grande que celle que désirerait VESSEREAU et par conséquent nous sommes plus prudents que lui.

- La technique de VESSEREAU n'est pas exécutable pour un nombre de degrés de liberté très petit, et en outre elle nécessite la lecture des tables de χ^2 pour des seuils de risque de 0,03. Or, ces tables sont rarissimes. D'un autre côté enfin (et c'est ce qui explique notre surcroît de prudence), il faut considérer qu'il y a en réalité deux problèmes : le premier est l'élimination éventuelle de l'hypothèse d'indépendance (appelée Ho). Le second est que le résultat précédent sera utilisé pour classifier les antibiotiques, et non seulement il faut être sûr (statistiquement parlant) que Ho est éliminé, mais encore utiliser la valeur trouvée, ce qui oblige à être sévère pour rejeter Ho : la suite montrera que nous avons utilisé abondamment une classification fondée sur le comportement du test χ^2.

A vrai dire, il n'y a pas de difficulté quand la valeur de la statistique calculée est très supérieure à la valeur critique du χ^2, mais justement, il y a beaucoup d'antibiotiques qui ont des valeurs limites (ou paralimites), et c'est à cause d'eux que la question de sécurité se pose.

L'interprétation proprement dite se fonde d'abord sur l'hypothèse nulle de départ qui est la suivante : il n'y a pas de liaison entre l'année (ou le service ou le prélèvement) et les fluctuations observées par rapport aux chiffres théoriques.

Si la valeur du χ^2 est inférieure à une certaine valeur fixée par les tables de Pearson pour un nombre donné de degrés de liberté, on peut considérer que les fluctuations peuvent être dues au hasard. Si le chiffre des χ^2 dépasse cette valeur, on ne peut alors plus les attribuer au seul hasard : à ce moment le χ^2 est dit "significatif".

D'autre part, les tables de Pearson donnent les valeurs limites du χ^2 pour les coefficients de sécurité 95 et 99 % : un χ^2 significatif pour un nombre donné de degrés de liberté avec un coefficient de sécurité 99 % n'aura qu'un risque de 0,01 d'être atteint par le hasard.

Ici, nous avons été moins sévère et nous nous sommes fixé le coefficient 95 % (risque de 0,05 que le résultat soit atteint par le hasard).

b) Comparaison de χ^2 :

Ici, deux remarques sont à faire d'emblée :

- Tout d'abord, on ne peut comparer des χ^2 qu'à nombre égal de degrés de liberté. En effet le χ^2 est une fonction qui varie en fonction de ce nombre, et ce, dans de grandes proportions (au point que les courbes ont des allures totalement différentes, tout au moins dans les cas qui nous occupent car plus le nombre de degrés de liberté est grand, plus les courbes se rapprochent).

  On conçoit donc que dans les cas de 4,8 et 15 degrés de liberté, on ne peut comparer des χ^2 qu'à l'intérieur d'un même nombre de degrés de liberté.

- D'autre part, le χ^2 est une variable aléatoire. Or comme on le verra, les classements indiquent pour la plupart des antibiotiques des chiffres fort peu différents (différant parfois de 0,001). Donc les classements que nous avons établis ont les plus grandes chances de dépendre du hasard. En revanche, les chiffres plus élevés doivent être pris en considération, car le hasard intervient beaucoup moins dans leur position.

Nous avons, pour comparer ces χ^2, effectué une opération simple qui consistait à diviser le chiffre des χ^2 par l'effectif des souches testées pour chaque antibiotique. Nous n'avons effectué ce calcul que pour les antibiotiques dont le χ^2 était significatif (pour les coefficients de sécurité 95 et 99 %). On a interprété ces résultats en tenant compte :

- des deux remarques que nous avons faites plus haut,
- d'autre part de ce que l'hypothèse nulle de départ est la suivante : il n'y a pas de liaison entre les années en elles-mêmes et le nombre des souches sensibles. Les chiffres les plus faibles obtenus traduisent donc ce fait qu'il n'y a pas de liaison de ce type (et donc les chiffres plus élevés semblent vouloir dire que la liaison est forte pour ces antibiotiques).

c) Comparaison de l'action de deux antibiotiques :

Le principe est le suivant : si l'on considère une population où la probabilité qu'a une souche d'être sensible est égale à p (et la probabilité qu'elle a d'être résistante est égale à 1-p par conséquent), on peut étudier dans cette populations l'activité de deux antibiotiques l'un par rapport à l'autre, sur un échantillon donné.

Etudier n souches revient à prélever dans cette population un échantillon de taille n.

Le nombre de souches sensibles constatées est distribué selon la loi normale, avec une espérance mathématique np et une variance np(1-p), le pourcentage constaté étant également distribué normalement avec une espérance mathématique (ou moyenne) p (les pourcentages de sensibilité ne sont en fait que des probabilités) et une variance $\frac{p}{n}(1-p)$.

Il en est de même pour une population qui serait caractérisée par les valeurs (p', 1-p') et si par exemple pendant une autre année on a étudié n' souches, on peut considérer qu'on a prélevé un échantillon de taille n'. Pour comparer les deux populations, on fait l'hypothèse nulle suivante : on suppose que la population n'a pas varié d'une année sur l'autre et possède la probabilité de sensibilité π et de résistance $1-\pi$.

On peut donc réunir les deux échantillons dans un seul et unique échantillon de taille n+n' (puisque par hypothèse ils sont la même chose) et se servir de ce fait pour calculer π.

Dans ces conditions le pourcentage de sensibilité dans l'échantillon de taille n est normalement distribué autour de son espérance mathématique π avec la variance $\frac{\pi}{n}(1-\pi)$.

Et l'échantillon de taille n' est normalement distribué autour de son espérance mathématique avec la variance $\frac{\pi}{n'}(1-\pi)$.

La différence entre les deux pourcentages est normalement distribuée autour de la valeur zéro avec la variance :

$$v = \left(\frac{1}{n} + \frac{1}{n'}\right) \pi(1-\pi)$$

ou l'écart-type (ou écart quadratique moyen) qui en est la racine carrée (σ) :

$$\sigma = \sqrt{v} = \sqrt{\left(\frac{1}{n} + \frac{1}{n'}\right) \pi(1-\pi)}$$

On observe si la différence en valeur absolue p-p' observée est supérieure ou inférieure à 2σ :

- Si $|p-p'| < 2\sigma$, la différence entre les deux n'est pas significative.

- Si $|p-p'| > 2\sigma$, la différence des deux moyennes est alors significative car une telle valeur n'a qu'une probabilité inférieure à 0,05 d'être atteinte par le hasard.

On trouvera l'application de ces principes dans les différents chapitres à la rubrique "considérations sur quelques antibiotiques".

PREMIERE PARTIE

ETUDE DES SENSIBILITES

Chapitre Premier

ANALYSE GLOBALE DES SENSIBILITES SUR LES 5 ANS

L'étude des statistiques réalisées sur les 3940 antibiogrammes permet de dresser un tableau d'ensemble * :

Antibiotiques	*T*	*S*	*%*
Chlortétracycline	3 920	1 197	30,54
Doxycycline	2 013	693	34,43
Erythromycine	3 890	1 974	50,75
Spiramycine	3 872	2 403	62,06
Oléandomycine	3 222	1 810	56,18
Pristinamycine	3 885	3 716	95,65
Virgimycine	3 881	3 684	94,92
Lincomycine	2 092	1 306	62,43
Clindamycine	649	427	65,79
Rifamycine	3 850	3 101	80,55
Rifampicine	698	638	91,40
Streptomycine	3 895	1 567	40,23
Kanamycine	3 904	2 966	75,97
Paromomycine	773	618	79,95
Novobiocine	3 680	2 994	81,36
Gentamycine	3 308	3 059	92,47
Pénicilline	3 917	825	21,06
Diméthoxy-Pénicilline	3 855	2 138	55,46
Ampicilline	3 907	1 811	46,35
Oxacilline	3 850	2 401	62,36
Métampicilline	534	335	62,73
Hétacilline	475	230	48,42
Céphalotine	718	676	94,15
Céphaloridine	3 826	3 250	84,95
Céphalexine	700	529	75,57
Chloramphénicol	3 859	2 212	57,32
Fucidine	3 830	3 169	82,74
S.T.	591	559	94,59

* *T:souches testées, S:souches sensibles; les pourcentages sont calculés sur les souches sensibles,par rapport au nombre de souches testées réellement.*

Ce premier tableau permet de séparer les antibiotiques en plusieurs groupes :

1) *On a d'abord un groupe d'antibiotiques majeurs, d'activité supérieure à 75 %.*

Parmi ceux-ci on note par ordre d'activité décroissante :

Pristinamycine	95,65 %
Virgimycine	94,92 %
S.T.	94,59 %
Céphalotine	94,15 %
Gentamycine	92,47 %
Rifampicine	91,40 %
Céphaloridine	84,95 %
Fucidine	82,74 %
Novobiocine	81,36 %
Rifamycine S.V.	80,55 %
Paromomycine	79,95 %
Kanamycine	75,97 %
Céphalexine	75,57 %

2) *Deuxième groupe : antibiotiques d'activité moyenne, comprise entre 50 et 65 %.*

On a là un groupe de 11 antibiotiques comportant :

Clindamycine	65,79 %
Métampicilline	62,73 %
Lincomycine	62,43 %
Oxacilline	62,36 %
Spiramycine	62,06 %
Chloramphénicol	57,32 %
Oléandomycine	56,18 %
Diméthoxy-Pénicilline	55,46 %
Erythromycine	50,75 %

3) *Un troisième groupe est formé des antibiotiques d'activité faible, inférieure à 50 %.*

Il s'agit de :

Hétacilline	48,42 %
Ampicilline	46,35 %
Streptomycine	40,23 %
Doxycycline	34,43 %
Chlortétracycline	30,54 %
Pénicilline	21,06 %

Il faut remarquer que ce classement ne tient pas compte de certains antibiotiques au sujet desquels le test du χ^2 n'était pas significatif et dont on ne pouvait dire si la sensibilité des souches testées était le fait de l'antibiotique ou celui du hasard (Néomycine, Carbénicilline, Nibiol, Furadoïne, Négram).

Les χ^2 n'étaient pas significatifs pour au moins deux raisons :

- Certains antibiotiques sont d'introduction récente et on ne dispose pas d'un recul suffisant (en particulier Néomycine et Carbénicilline).

- Les autres ne sont pas des antibiotiques anti-staphylococciques et n'ont été testés que dans un esprit expérimental. Il s'agit du Nibiol, du Négram, de la Furadoïne, par exemple ; on peut faire entrer dans ce groupe la Polymyxine et la Colimycine également. Pour des raisons à la fois théoriques et pratiques évidentes, nous n'avons pas tenu compte de ces derniers antibiotiques dans notre étude.

Chapitre deuxième

ETUDE DES SENSIBILITES EN FONCTION DU TEMPS

NOMBRE D'ANTIBIOGRAMMES EFFECTUES PAR ANNEE.

1967	697
1968	904
1969	751
1970	714
1971	874

On peut inclure ici une remarque : au contraire de l'augmentation régulière qu'on pouvait observer pour la période 1963-1967, on constate ici un pic pour l'année 1968 et une baisse pour 1969 et 1970, avec un second pic qui semble s'amorcer en 1971.

Ceci pourrait être à rapprocher des courbes d'efficacité en fonction du temps que nous allons étudier maintenant.

ETUDE DES χ^2.

Nous devons d'abord mettre à part deux antibiotiques, la Doxycycline et la Lincomycine, qui avaient été introduites en 1967 à titre d'expérimentation et qui n'avaient pas été utilisés en 1968. Donc pour ceux-ci on ne pouvait faire entrer en ligne de compte des pourcentages d'activité concernant uniquement un service particulier et des indications particulières dans le cadre d'une statistique globale. Les tableaux et les courbes qui les concernent partent donc de 1969. Cependant, les chiffres de χ^2 que nous avons obtenu étaient significatifs pour la Doxycycline et non pour la Lincomycine (qui pourtant a été utilisée pendant trois ans) ; on peut donc admettre que les fluctuations dans l'activité de cet antibiotique sont le fait du hasard.

	1967		1968		1969		1970		1971		Total		χ^2	p
	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%		
Chlortétra.	158	22,83	284	31,63	250	33,33	179	25,11	326	37,60	1197	30,54	54,4	0,010
Doxycycline	-	-	-	-	161	31,26	179	25,25	333	47,50	693	34,43	80,4	0,010
Erythromycine	316	46,54	479	53,52	399	53,56	316	44,63	464	53,77	1974	50,75	26,9	0,010
Spiramycine	353	52,61	539	60,36	489	65,90	442	62,70	580	67,36	2403	62,06	43,0	0,010
Oléando.	8	61,54	496	55,67	416	55,91	357	50,35	533	61,62	1810	56,18	20,4	0,010
Pristina.	604	89,09	873	97,76	713	95,58	685	96,34	841	98,13	3716	95,65	95,9	0,010
Virgimycine	585	86,92	856	96,07	715	95,84	688	96,77	840	97,67	3684	94,92	112,8	0,010
Lincomycine	-	-	-	-	324	63,78	438	62,84	536	62,33	1306	62,43	0,45	N.S.
Rifamycine	488	72,19	692	78,82	587	80,08	547	78,25	787	91,09	3101	80,55	80,7	0,010
Strepto.	189	27,84	394	44,02	361	48,20	243	34,42	380	43,78	1567	40,23	83,1	0,010
Kanamycine	450	65,79	678	75,75	616	82,13	538	76,10	684	78,80	2966	75,97	58,7	0,010
Paromomycine	16	59,26	36	64,29	32	84,21	34	97,14	500	81,04	618	79,95	96,1	0,010
Gentamycine	105	78,95	754	87,57	682	92,04	676	95,21	842	97,57	3059	92,47	104,1	0,010
Novobiocine	448	68,92	606	72,92	558	83,16	610	90,10	772	90,72	2994	81,36	190,3	0,010
Pénicilline	80	11,61	178	19,80	161	21,47	100	14,08	306	35,21	825	21,06	163,6	0,010
Méthicilline	285	42,28	590	66,52	498	67,03	278	39,38	487	57,63	2138	55,46	207,8	0,010
Ampicilline	225	33,28	421	46,73	409	54,53	334	47,04	422	48,51	1811	46,35	67,9	0,010
Oxacilline	349	52,01	580	65,24	539	72,74	395	55,95	538	63,82	2401	62,36	80,5	0,010
Céphaloridine	427	64,70	724	82,09	650	88,32	629	89,73	820	96,81	3250	84,95	332,3	0,010
Chloramphénicol	312	46,02	569	63,43	470	63,77	354	51,08	507	59,37	2212	57,32	74,6	0,010
Fucidine	438	66,77	684	78,08	620	83,78	646	91,24	781	91,88	3169	82,74	217,6	0,010

D'autre part, nous n'avons pas calculé les χ^2 d'antibiotiques introduits trop récemment comme la Métampicilline, l'Hétacilline, la Carbénicilline, la Céphalotine, le S.T., la Rifampicine, la Néomycine et la Clindamycine, car le chiffre obtenu aurait pu être critiquable au niveau de l'intervalle de confiance et même de sa signification.

Ces réserves étant faites, tous les χ^2 que nous avons obtenus sont élevés et significatifs avec un intervalle de confiance de 99 %. Il y a donc moins de 1 % de chances pour que les fluctuations observées au cours des années soient le fait du hasard (ce qui est l'intervalle de confiance généralement admis).

Nous avons également procédé, comme nous l'indiquons au chapitre "Matériel et Méthodes", à une comparaison de ces χ^2, en divisant le chiffre du χ^2 de chaque antibiotique par l'effectif des souches qui avaient été testées avec cet antibiotique. On avait ainsi des chiffres qui ne dépendaient plus de cet effectif. Il faut rappeler ici que l'on ne saurait faire de comparaison de ces résultats avec ceux que nous avons obtenus pour les études par services et par prélèvements qui suivront (le nombre de degrés de liberté est différent).

Ces calculs donnent le classement suivant :

1°)	*Oléandomycine*	0,006
2°)	*Erythromycine*	0,007
3°)	*Spiramycine*	0,010
4°)	*Chlortétracycline*	0,014
5°)	*Kanamycine*	0,015
6°)	*Ampicilline*	0,017
7°)	*Chloramphénicol*	0,019
8°)	*Rifamycine*	0,020
9°)	*Streptomycine et Oxacilline*	0,021
11°)	*Pristinamycine*	0,025
12°)	*Virgimycine*	0,030
13°)	*Gentamycine*	0,031
14°)	*Doxycycline*	0,040
16°)	*Pénicilline*	0,042
17°)	*Novobiocine*	0,052
18°)	*Diméthoxy-Pénicilline*	0,054
19°)	*Fucidine*	0,057
21°)	*Céphaloridine*	0,087
22°)	*Paromomycine*	0,124

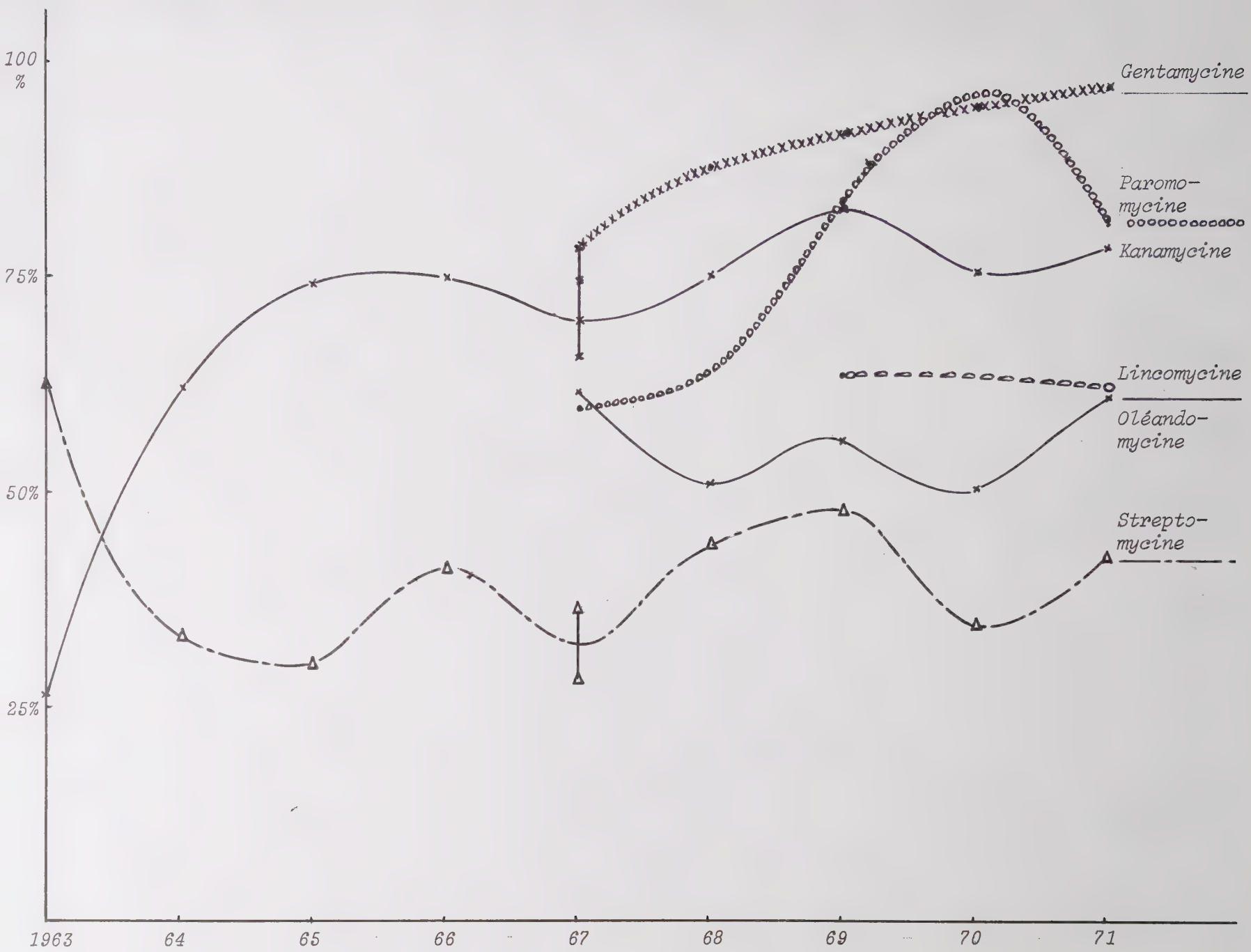
On peut faire plusieurs remarques sur ce classement :

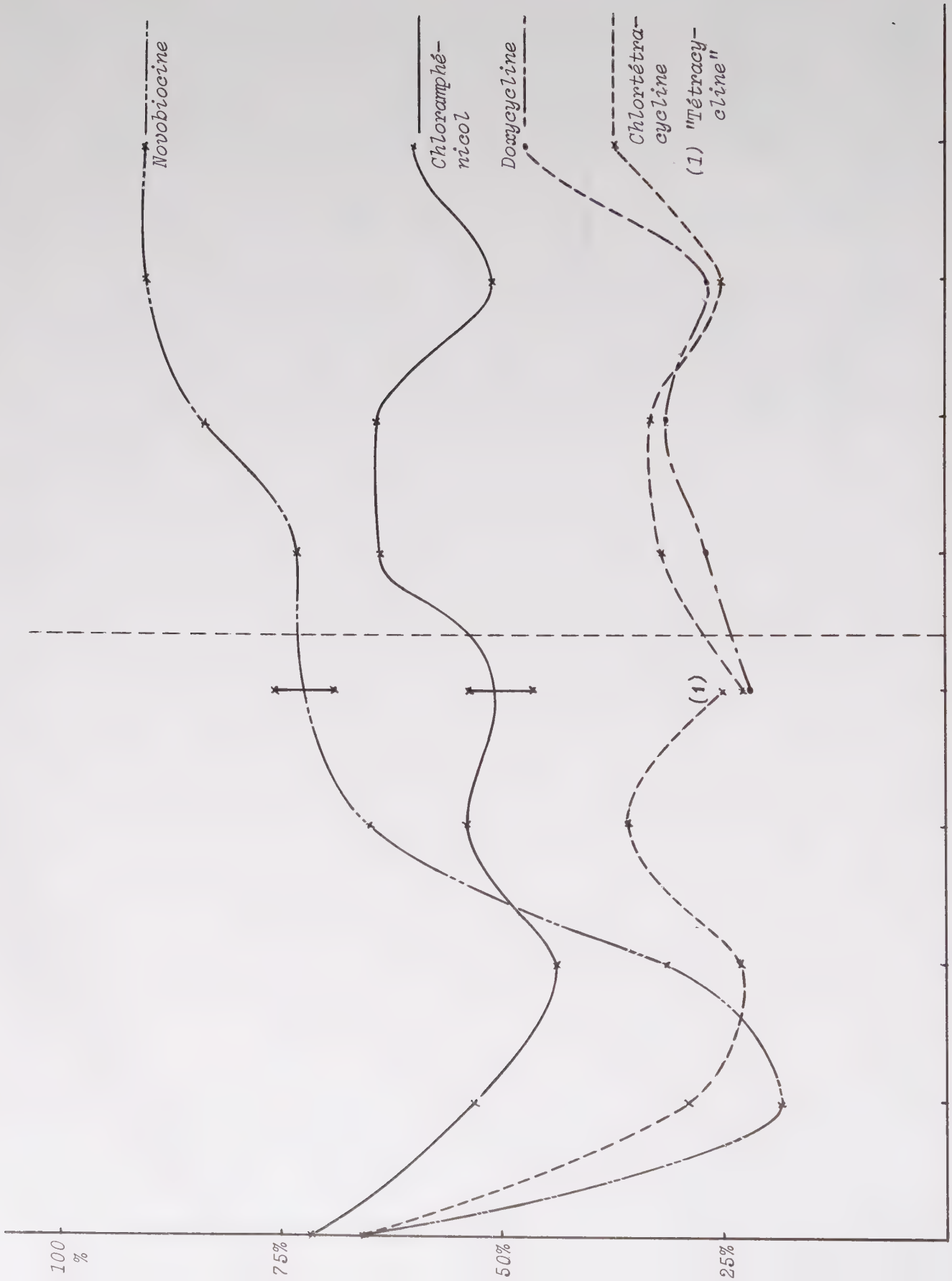
- D'abord on note pour les antibiotiques classés en tête un certain "tassement" des valeurs obtenues, alors que les valeurs trouvées pour les antibiotiques classés en queue sont beaucoup plus étalées. Cela tient au fait que ces chiffres traduisent comme le χ^2 le rôle du hasard (le χ^2 est une variable aléatoire).

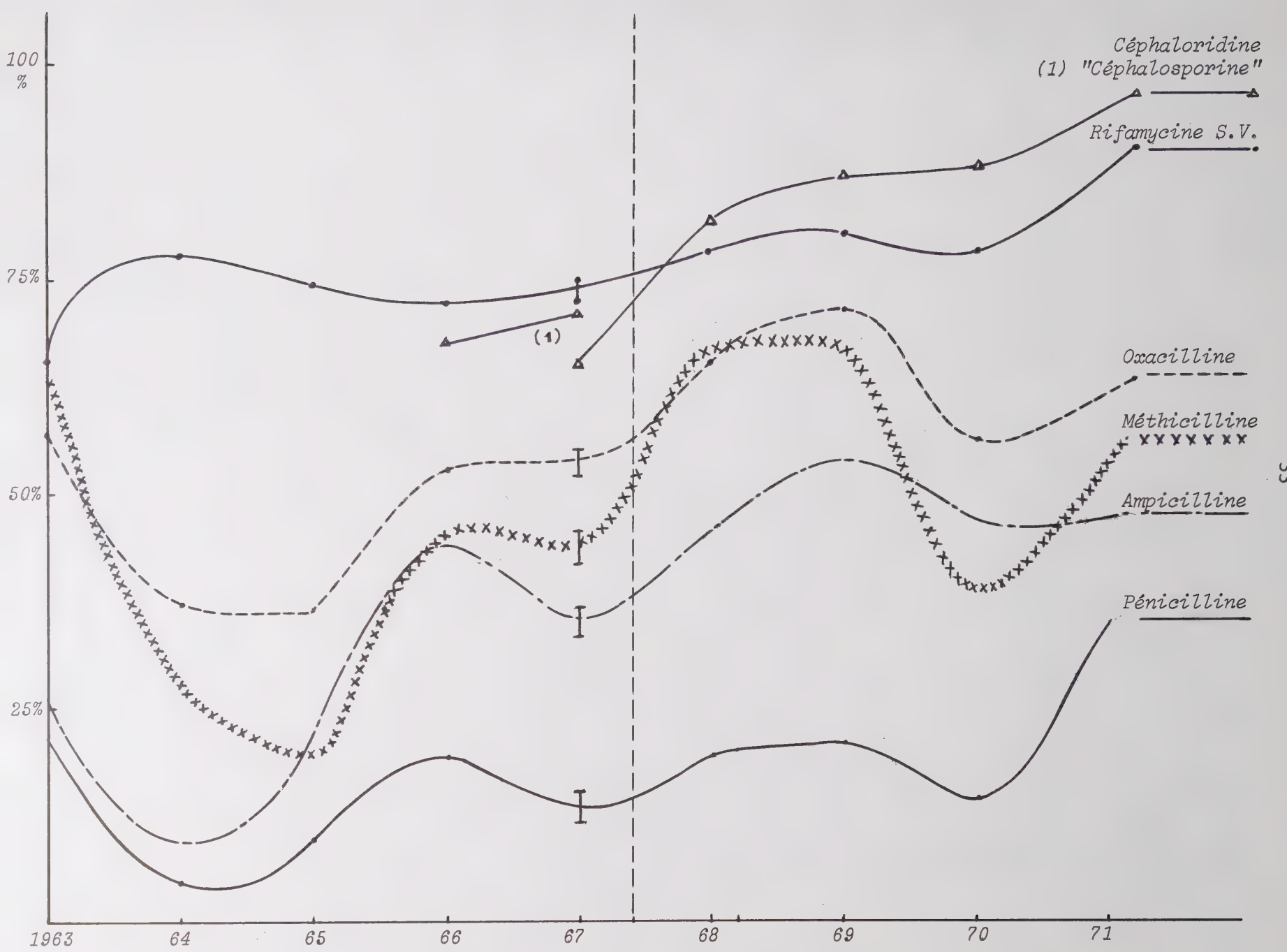
Si le chiffre est faible, c'est que l'hypothèse nulle ("il n'y a pas de liaison entre les résultats obtenus et le hasard") est presque vérifiée. En d'autres termes, cette liaison hasard-résultats est très faible.

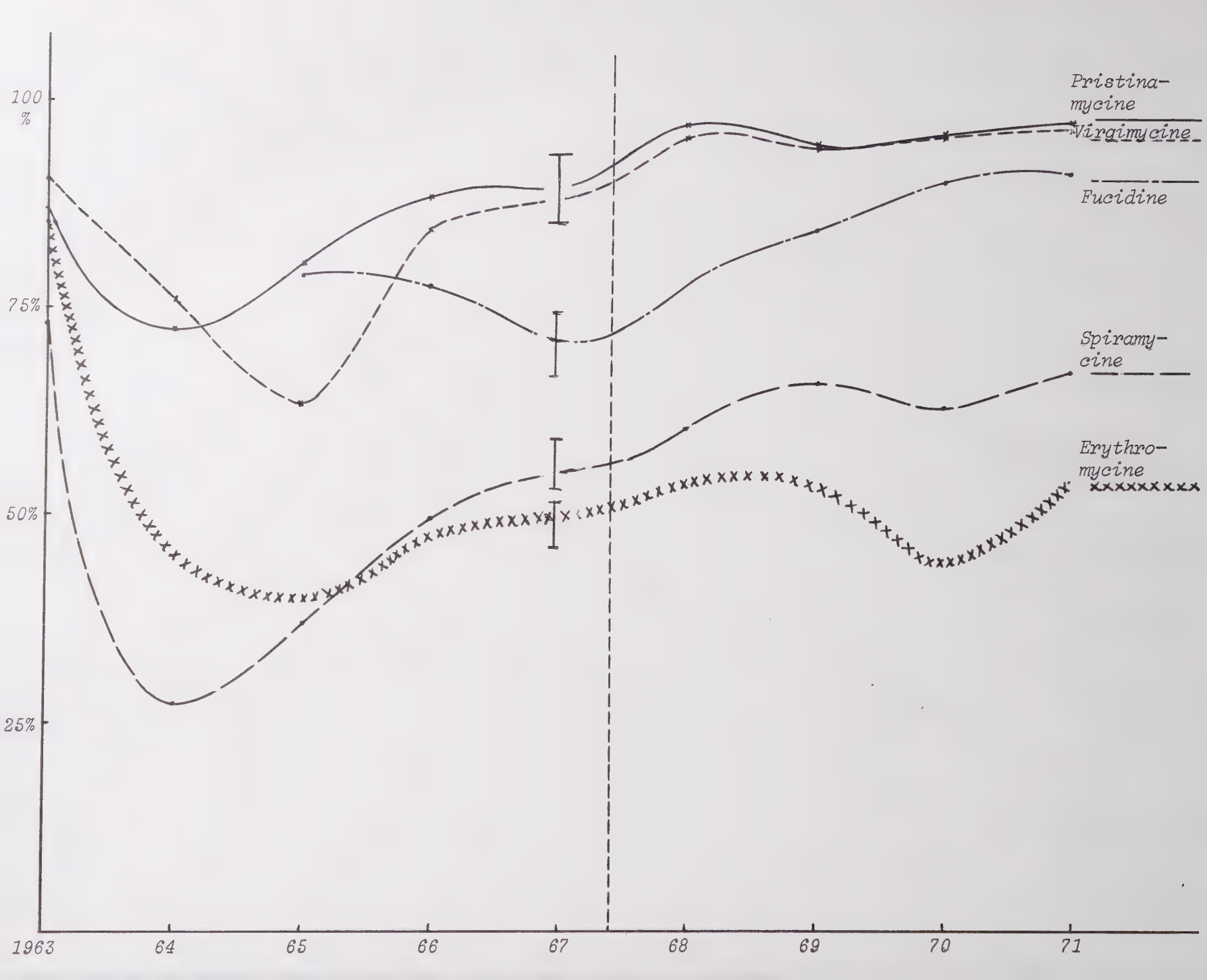
Au contraire, si le chiffre obtenu est fort, la liaison est plus forte et donc l'hypothèse nulle a davantage de chances d'être vérifiée.

- Une conséquence du fait que le χ^2 est une variable aléatoire est le classement de ces antibiotiques : il est notablement différent du classement habituel des antibiotiques dans ce travail. Cela tient au fait qu'il peut, dans des proportions de 0,010 à 0,001, subir des fluctuations qui seront le fait du hasard. En revanche, le classement des derniers antibiotiques a beaucoup moins de chances d'y être soumis, et on peut considérer que la Paromomycine a des résultats qui ont subi son influence.


100 %
75%
50%
25%
1963
64
65
66
67
68
69
70
71
Gentamycine
Paromo-
mycine
Kanamycine
Lincomycine
Oléando-
mycine
Strepto-
mycine


Novobiocine
Chloramphé-nicol
Doxycycline
Chlortétra-cycline
(1) "Tétracy-cline"
(1)
100 %
75%
50%
25%
1963
64
65
66
67
68
69
70
71


100 %
75%
50%
25%
1963
64
65
66
67
68
69
70
71
Céphaloridine
(1) "Céphalosporine"
Rifamycine S.V.
Oxacilline
Méthicilline
Ampicilline
Pénicilline
(1)


100 %
75%
50%
25%
Pristina-
mycine
Virginycine
Fucidine
Spiramy-
cine
Erythro-
mycine
1963
64
65
66
67
68
69
70
71

OBSERVATION DES COURBES.

Nous avons regroupé sur les mêmes graphiques les courbes qui concernaient les périodes 1963-1967 et 1967-1971. Cela permet d'avoir une appréciation directe de l'évolution de l'activité des différents antibiotiques au fil des années depuis 1963.

1) Certaines courbes présentent des similitudes :

a) Ainsi on observe que la plus grande partie des antibiotiques utilisés, soit Oxacilline, Méthicilline, Ampicilline, Pénicilline,Chloramphénicol, Doxycycline, Chlortétracycline, Kanamycine, Oléandomycine, Streptomycine, Spiramycine, présentent tous une augmentation de leur activité en 1968 et 1969 qui les amène à un niveau supérieur à 1967. Pour tous ceux-ci, on constate ensuite une diminution de l'activité en 1970, mais ce minimum est cependant supérieur à l'activité de 1967. L'année 1971 représente pour tous un renouveau d'activité sauf en ce qui concerne la Paromomycine.

b) Mais le renouveau de 1971 n'est pas toujours supérieur au pic de 1968-1969 :

- Parmi les Pénicillines, seule la Pénicilline dépasse en 1971 (35,21 %) son niveau d'action de 1968-1969 (21,47 %).
- Les Tétracyclines le dépassent également :
  Doxycycline : 31,26 % en 1969 contre 47,50 % en 1971,
  Chlortétracycline : 33,33 % (1969) contre 37,60 % (1971).
- Parmi les macrolides :
  l'Oléandomycine est le seul cas où l'activité soit à peu près la même en 1967 et 1971 (avec une diminution en 1969).

  La Spiramycine dépasse de très peu en 1971 son niveau d'action de 1969 (65,90 % en 1969 contre 67,36 % en 1971).

  L'Erythromycine retrouve juste ce niveau (53,56 % en 1969 contre 53,89 % en 1971).
- Dans tous les autres cas l'activité des antibiotiques (et donc la sensibilité des staphylocoques) en 1971 est inférieure à ce qu'elle était en 1969.

2) On rencontre un certain nombre de cas particuliers :

a) La Céphaloridine voit son activité augmenter au fil des années avec un simple ralentissement en 1969-1970.

b) La Rifamycine a la même activité en 1968 et en 1970, et présente ensuite une nette augmentation en 1971.

c) La Novobiocine voit son activité augmenter "par paliers" depuis 1967, avec une nette augmentation de 1967 à 1970 (de 68,92 % à 90,10 %).

d) La Gentamycine est le seul antibiotique dont l'activité n'a cessé d'augmenter depuis 1967 (de 78,95 % à 97,57 %), sans aucun fléchissement.

e) La Lincomycine a une courbe difficilement interprétable du fait de sa récente introduction. Lors des expérimentations de 1967, elle présentait une activité anti-staphylococcique très faible (26,92 %). Non utilisée en 1968, on la retrouve en 1969 avec un pourcentage de souches sensibles de 63,78 et depuis, son activité paraît baisser très lentement.

f) Pristinamycine et Virgimycine ont des courbes très similaires, présentant un léger fléchissement en 1969. Il est à remarquer que ce fléchissement ne descend pas au-dessous de 95,84 % de souches sensibles.

g) La Fucidine dont la courbe d'activité ne fléchit pas depuis 1967, ne peut cependant pas être comparée à la Gentamycine car elle présente aussi un (léger) fléchissement en 1969. De plus il semble qu'une diminution s'amorce en 1971.

h) La Paromomycine est le seul antibiotique qui présente un maximum en 1970 et une décroissance en 1971.

CLASSEMENT DES ANTIBIOTIQUES EN 1971.

On peut les répartir en 4 grands groupes :

1) Antibiotiques ayant une activité supérieure à 90 % : 11 antibiotiques.

1°)	*Pristinamycine*	98,13 %
2°)	*Virgimycine*	97,67 %
3°)	*Gentamycine*	97,57 %
4°)	*Céphaloridine*	96,81 %
5°)	*S.T.*	94,58 %
6°)	*Céphalotine*	94,22 %
7°)	*Fucidine*	91,88 %
8°)	*Rifampicine*	91,74 %

9°) Rifamycine ..... 91,09 %
10°) Novobiocine ..... 90,72 %

On a donc ici les mêmes antibiotiques qu'en 1967 avec en plus la Gentamycine, et en moins la Kanamycine. D'autre part l'ordre des efficacités a un peu changé : la Novobiocine et la Rifamycine, qui étaient respectivement aux 4° et 5° places, sont passées aux *10°* et *9°* places.

La Céphaloridine a monté de la 8° à la 4° place.

D'autre part si on se reporte à l'étude des sensibilités globales sur les 5 ans on observe que la Kanamycine fait partie de ce groupe de tête ; or, en 1971, on ne l'y retrouve pas.

Mais la remarque essentielle que l'on peut faire sur ce même groupe d'antibiotiques est la suivante : en 1967 on avait des pourcentages d'activité situés entre 72 et 90 % ; or en 1971 ces pourcentages sont tous supérieurs à 90 %. On devrait donc pouvoir conclure (et l'observation des courbes le confirme) que le staphylocoque hospitalier (des hôpitaux Pellegrin-Tondu) a vu sa sensibilité augmenter de façon globale par rapport à 1967.

2) Antibiotiques ayant une activité comprise entre 75 et 90 % : 3 antibiotiques :

Il s'agit de :

11°) Paromomycine ..... 81,04 %
12°) Kanamycine ..... 78,80 %
13°) Céphalexine ..... 75,97 %

Pour les deux premiers, l'activité est supérieure à ce qu'elle était en 1967 mais en proportion de l'augmentation des autres, ce qui explique leur apparent retard.

3) Antibiotiques ayant une activité comprise entre 50 et 75 % : 11 antibiotiques :

Ce groupe comprend :

14°) Spiramycine ..... 67,36 %
15°) Clindamycine ..... 65,94 %
16°) Oxacilline ..... 63,82 %
17°) Lincomycine ..... 62,33 %
18°) Oléandomycine ..... 61,62 %
19°) Chloramphénicol ..... 59,37 %
20°) Diméthoxy-Pénicilline ..... 57,63 %
21°) Erythromycine ..... 53,89 %
22°) Métampicilline ..... 52,24 %

4) Antibiotiques ayant une activité inférieure à 50 % : 6 antibiotiques :

Il reste donc :

23°) Ampicilline ..... 48,51 %
24°) Hétacilline ..... 48,41 %
25°) Doxycycline ..... 47,50 %
26°) Streptomycine ..... 43,78 %
27°) Chlortétracycline ..... 37,60 %
28°) Pénicilline ..... 35,21 %

Pour ces deux derniers groupes, on a grossièrement la même répartition qu'en 1967 avec cependant une augmentation globale des sensibilités, facilement mise en évidence par l'examen des deux extrêmes :

- la Spiramycine est passée de 52,61 % à 67,36 %,
- la Pénicilline est passée de 11,61 % à 35,21 %.

Enfin, dans ce classement on n'a pas tenu compte d'un antibiotique qui avait été testé sur un trop petit nombre de souches : la Carbénicilline (6 souches en 1971 et 7 au total).

CONSIDERATIONS SUR QUELQUES ANTIBIOTIQUES.

1) Comparaison Pristinamycine-Virgimycine :

a) Examen des courbes :

Alors que pendant la période 1963-1967, les fluctuations d'activité de ces deux antibiotiques montraient une supériorité de la Virgimycine en 1963 et 1964, on constate que la Pristinamycine est la plus active depuis 1965, avec cependant une légère supériorité de la Virgimycine en 1969 et 1970.

Surtout, l'écart entre les activités de ces deux antibiotiques s'est considérablement réduit depuis 1967 :

- En 1965 il était de 15 %.
- En 1967 il était passé à environ 3 %.
- En 1968 il était de environ 1,7 %.
- En 1969 et 1970 il était respectivement de 0,26 % et 0,43 % en faveur de la Virgimycine.
- En 1971 il était de 0,46 % à nouveau en faveur de la Pristinamycine.

b) Est-ce que ces différences peuvent avoir une vérification statistique ?

Pour le déterminer nous allons utiliser le raisonnement concernant les comparaisons d'antibiotiques au chapitre "Matériel et Méthodes".

Arbitrairement l'échantillon de taille n sera celui de la Pristinamycine. Il aura pour caractéristiques :

- n (effectif),
- p (pourcentage de souches sensibles),
- np (espérance mathématique),
- np (1-p) : variance du nombre de souches sensibles,
- $\frac{p}{n}$ (1-p) : variance du pourcentage de souches sensibles.

Celui de la Virgimycine aura donc pour caractéristiques : n', p', n'p', etc...

L'échantillon de taille n+n' aura pour caractéristiques :

- π : pourcentage de souches sensibles,
- $1-\pi$: pourcentage de souches résistantes.

Le pourcentage de sensibilité dans l'échantillon de taille n (par exemple 678 en 1967 pour la Pristinamycine), est normalement distribué autour de son espérance mathématique avec la variance $\frac{\pi}{n}$ $(1-\pi)$. De même pour l'échantillon de taille n' (= 673 pour la Virgimycine en 1967).

La différence entre les deux pourcentages sera distribuée autour de la valeur zéro, avec la variance :

- $v = (\frac{1}{n} + \frac{1}{n'})\ \pi\ (1-\pi) = 0{,}003115$, variance calculée tenant compte du fait que :
- $n = 678$
- $n' = 673$
- $\pi = 88\ \%$
- $1-\pi = 12\ \%$

L'écart-type obtenu à partir de v, soit $\sigma = \sqrt{v}$, est de 0,5581. La différence p-p' observée entre les pourcentages des échantillons n et n' est égale à 2,17. On voit qu'elle est supérieure à la valeur de 2σ. La différence pour 1967 est donc significative car une telle valeur n'a qu'une probabilité inférieure à 0,05 d'être atteinte par le hasard. Donc la Pristinamycine était bien la plus active des deux substances en 1967.

Dans le but de simplifier l'abord de ce problème, nous allons résumer les données et les résultats pour les cinq ans dans un petit tableau:

	n	n'	π	$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
1967	678	673	88	12	0,003115	0,5581	1,1162	2,17
1968	893	891	97	13	0,000277	0,0166	0,0331	1,69
1969	746	746	96	4	0,000099	0,0099	0,0199	0,26
1970	711	711	97	3	0,000081	0,0090	0,0181	0,43
1971	857	860	98	2	0,000043	0,00656	0,0131	0,46

On voit clairement que toutes les valeurs de p-p' sont supérieures à celles de 2σ. On peut donc ajouter foi aux chiffres expérimentaux, car les différences observées sont bien significatives.

2) Comparaison Méthicilline-Ampicilline :

a) Examen des courbes :

Il montre une supériorité de la Méthicilline, sauf en 1970 où l'Ampicilline la dépasse.

D'autre part les différences d'activité sont toujours importantes.

b) Vérification statistique :

Les différentes valeurs obtenues sont les suivantes :

	n	n'		$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
1967	674	676	38	62	0,000706	0,02658	0,05317	9
1968	887	901	57	43	0,000539	0,02321	0,04644	19,79
1969	743	750	61	39	0,000618	0,02487	0,04974	12,50
1970	706	710	43	57	0,000686	0,02619	0,05239	7,66
1971	845	870	53	47	0,000548	0,02341	0,04682	9,12

Elles sont toutes significatives ; on peut donc conclure à la supériorité d'action de la Méthicilline, sauf en 1970.

3) Comparaison Méthicilline-Oxacilline :

Nous avons introduit cette comparaison pour avoir un aspect global du comportement des Pénicillines semi-synthétiques de façon comparative. L'examen des courbes montre une supériorité d'action de l'Oxacilline sauf en 1968 où la Méthicilline la dépasse de peu.

Les chiffres que nous avons obtenus se répartissent comme suit :

	n	n'	π	$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
1967	671	674	47	53	0,000697	0,0264	0,0528	9,73
1968	889	887	66	34	0,000493	0,0222	0,0444	1,28
1969	743	741	70	30	0,000798	0,0282	0,0564	5,71
1970	706	706	48	52	0,001522	0,0390	0,0780	16,57
1971	845	843	61	39	0,000912	0,0302	0,0604	6,19

Ici aussi, les valeurs de 2σ sont nettement inférieures à celles de p-p'. On peut donc en conclure que l'Oxacilline est plus active que la Méthicilline, qui est elle-même plus active que l'Ampicilline.

4) Parmi les aminosides :

Les quatre antibiotiques de cette famille ont tous une évolution très parallèle, à l'exception de la Paromomycine ; d'autre part, en ce qui concerne les autres antibiotiques de la famille, les différences de pourcentages sont suffisamment nettes pour ne pas avoir besoin de se livrer à une vérification statistique. L'antibiotique qui semble au fil des années avoir les pourcentages d'activité les plus voisins de la Paromomycine est la Kanamycine. Nous allons donc tenter d'établir une comparaison entre ces deux antibiotiques :

	n	n'	π	$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
1967	27	684	66	34	0,008616	0,0928	0,1856	5,43
1968	56	895	75	25	0,003543	0,0595	0,1196	11,46
1969	38	750	82	18	0,004073	0,0638	0,1276	2,08
1970	35	707	77	23	0,005295	0,0727	0,1455	21,04
1971	617	868	80	20	0,000432	0,0207	0,0415	2,24

On voit donc que les pourcentages observés reflètent bien la réalité. L'allure de la courbe de la Paromomycine reste donc à interpréter, et il se pourrait qu'on puisse mettre en cause un mécanisme de résistance

différent pour cet antibiotique du mécanisme de résistance aux autres aminosides.

5) Comparaison Novobiocine-Fucidine :

a) Examen des courbes :

En 1967 l'activité de la Novobiocine est supérieure à celle de la Fucidine ; la situation s'inverse en 1968 et depuis 1969 il y a à peu près égalité dans l'activité de ces deux antibiotiques.

b) Du point de vue statistique, nous obtenons les chiffres suivants:

	n	n'	π	1-π	v	σ	2σ	p-p'
1967	650	656	68	32	0,000652	0,0255	0,0516	2,15
1968	831	876	76	24	0,000433	0,0208	0,0416	5,16
1969	671	740	83	17	0,000392	0,0198	0,0395	0,62
1970	677	708	91	9	0,000244	0,0156	0,0312	1,14
1971	851	850	91	9	0,000187	0,0137	0,0273	1,16

Ici aussi, ils sont tous significatifs, donc les chiffres expérimentaux exprimaient bien les rapports entre ces deux antibiotiques.

Chapitre Troisième

ETUDE DES SENSIBILITES EN FONCTION DE LA NATURE DES PRELEVEMENTS

REPARTITION DES PRELEVEMENTS.

Sur les cinq ans, les prélèvements en provenance de tous les services se répartissent comme suit :

1°) Pus	1301
2°) Urines	632
3°) Hémocultures	595
4°) Crachats	380
5°) Pertes	219
6°) Coprocultures	200
7°) Liquides céphalo-rachidiens	145
8°) Séreuses	69
9°) Prélèvements divers	399
	3940

Mais il faut tenir compte des faits suivants :

- *Certains antibiotiques sont d'introduction récente*, en particulier la Doxycycline, la Lincomycine, le S.T., etc...

- *Tous les prélèvements n'ont pas été testés avec tous les antibiotiques.*

Ainsi dans le cas de la Chlortétracycline, sur 1301 pus qui sont arrivés au laboratoire, quatre n'ont pas été testés avec cet antibiotique. L'introduction d'une rubrique "pas fait" dans le programme de l'ordinateur nous permet donc de dresser le tableau suivant, qui tient compte uniquement des cas réels.

	Pus			Urines			Hémocultures			Crachats			Pertes		
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%
Chlortétra.	1297	373	28,76	630	132	20,95	590	263	44,58	377	118	31,30	218	55	25,2
Doxycycline	752	232	31,25	282	77	27,30	345	174	50,43	256	93	36,33	56	7	12,5
Erythromycine	1284	604	47,04	627	292	46,57	590	385	61,86	373	174	46,65	215	116	53,9
Spiramycine	1280	737	57,58	622	388	62,38	588	411	69,90	372	256	68,82	213	140	65,7
Oléandomycine	1113	572	51,39	488	260	53,23	508	325	63,98	332	196	59,04	149	94	63,0
Pristinamycine	1286	1233	95,88	619	589	95,15	581	578	98,13	373	356	95,44	215	195	90,7
Virgimycine	1285	1227	95,49	619	587	94,83	588	574	97,62	373	352	94,37	219	189	86,3
Lincomycine	782	451	57,67	289	184	63,67	373	250	67,02	268	187	69,78	47	24	50,0
Clindamycine	244	139	56,97	67	44	65,67	143	104	72,73	96	70	72,92	4	3	75
Rifamycine	1273	1000	78,55	615	502	81,63	586	515	87,88	368	288	78,26	214	158	73,8
Fucidine	1268	1110	87,54	610	460	75,41	587	508	86,54	362	311	85,91	211	148	70,1
Streptomycine	1286	475	36,94	625	204	32,64	589	310	52,63	375	134	35,73	216	101	46,7
Kanamycine	1290	973	75,43	625	452	72,32	591	491	83,08	378	293	77,51	218	155	71,1
Gentamycine	1134	1054	92,95	508	471	92,72	523	490	93,69	336	311	92,56	154	130	84,4
Paromomycine	286	232	81,12	110	80	72,73	144	122	84,72	100	86	86	18	14	77,7
Novobiocine	1212	1054	86,96	591	421	71,24	558	459	81,36	359	314	87,47	199	125	62,8
Pénicilline	1295	207	15,97	629	122	19,40	593	205	34,57	376	71	18,88	217	43	19,8
Méthicilline	1271	644	50,67	618	318	51,46	585	400	68,38	369	179	48,51	215	117	54,4
Ampicilline	1293	505	39,06	624	293	44,96	592	362	61,15	376	141	37,52	215	116	53,9
Oxacilline	1270	736	57,95	618	373	60,36	582	435	74,74	360	190	52,78	216	134	62,0
Métampicilline	142	108	76,06	67	40	59,70	132	93	70,45	95	36	37,89	5	5	100
Hétacilline	183	72	39,34	53	30	56,60	93	66	70,97	73	25	34,25	2	2	100
Céphaloridine	1264	1066	84,34	605	484	80	583	539	92,45	369	321	86,99	208	164	78,8
Chloram-phénicol	1278	738	57,75	612	278	45,42	583	402	68,95	372	197	52,96	216	140	64,8

rocultures		L.C.R.			Séreuses			Divers			T O T A L			χ^2	p
N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%		
60	30,00	145	43	29,66	68	26	38,24	395	125	32,15	3920	1197	30,54	88,8	0,010
28	32,18	63	15	23,81	32	15	46,88	140	49	35	2013	693	34,43	66,3	0,010
90	45,22	144	76	52,78	69	44	63,77	389	193	49,61	3890	1974	50,75	410,9	0,010
110	56,12	142	92	64,79	69	45	45,22	390	224	57,44	3872	2403	62,06	40,7	0,010
84	56,37	111	62	55,86	58	37	63,79	314	180	57,32	3222	1810	56,18	28,9	0,010
186	93,93	145	142	97,93	69	67	97,10	391	370	94,63	3885	3716	95,65	31,3	0,010
187	94,92	147	141	97,24	69	67	97,10	391	360	92,07	3881	3684	94,92	52,6	0,010
47	54,02	61	41	67,21	40	27	47,50	145	95	65,52	2092	1306	62,43	22,7	0,010
21	80,76	17	13	76,47	8	5	62,50	44	28	63,64	649	427	65,79	16,5	0,050
155	78,68	144	123	85,42	66	58	87,88	387	302	78,04	3850	3101	80,55	35,8	0,010
151	77,04	144	121	84,03	67	58	86,57	385	302	78,44	3830	3169	82,74	82,8	0,010
74	37,56	145	61	42,07	69	39	56,52	393	169	43	3895	1567	40,23	73,7	0,010
152	76,38	143	108	75,52	69	60	86,96	391	282	72,12	3904	2966	75,97	31,3	0,010
144	94,11	121	112	92,56	59	56	94,92	320	291	90,94	3308	3059	92,47	16,7	0,050
18	72	21	15	71,43	11	8	72,73	58	43	74,14	773	618	79,95	11,5	N. S.
150	78,53	131	108	82,44	69	60	86,96	370	302	81,62	3680	2994	81,36	120,7	0,010
26	13,19	145	46	31,72	69	20	28,99	396	85	21,46	3917	825	21,06	107,0	0,010
113	54,32	142	97	68,31	69	39	56,52	388	231	59,54	3855	2138	55,46	73,4	0,010
68	34,69	145	92	63,45	69	38	55,07	396	196	49,49	3907	1811	46,35	126,8	0,010
100	50,50	144	111	77,08	69	43	62,32	389	259	66,58	3850	2401	62,36	85,7	0,010
13	56,52	18	15	83,33	9	4	44,44	43	21	48,84	534	335	62,73	65,9	0,010
7	43,75	14	12	85,71	7	2	28,57	34	14	41,18	475	230	48,42	41,7	0,010
166	84,69	143	129	90,21	66	58	87,88	388	323	83,25	3826	3250	84,95	45,7	0,010
97	46,41	142	75	52,82	68	46	67,65	389	239	61,44	3859	2212	57,32	87,5	0,010

ANALYSE DES χ^2.

Nous n'avons pas calculé ceux de la Rifampicine, du S.T., de la Céphalexine et de la Céphalotine, d'une part pour les mêmes raisons que dans l'étude par années, et d'autre part pour des raisons d'impossibilité mathématique (division par zéro, par exemple, ou chiffres théoriques inférieurs à 5 en trop grand nombre).

Un χ^2 n'était pas significatif : celui de la Paromomycine.

Deux χ^2 se sont avérés significatifs avec un coefficient de sécurité de seulement 95 % : ceux de la Gentamycine et de la Clindamycine. Dans les limites que nous nous sommes fixés, nous les considérerons donc comme significatifs. Mais d'autres auteurs plus exigeants seraient en droit de considérer que ces résultats ont été influencés par le hasard.

Tous les autres sont élevés (et certains très élevés), ce qui les rend hautement significatifs, avec cette fois un coefficient de sécurité de 99 %.

Pour ces χ^2 et pour ceux qui étaient significatifs avec un coefficient de sécurité de 95 %, nous nous sommes livré au même travail que dans le précédent chapitre pour les comparer entre eux (avec les restrictions que nous avions formulées alors). Le classement obtenu est le suivant :

- Avec le coefficient 99 % :

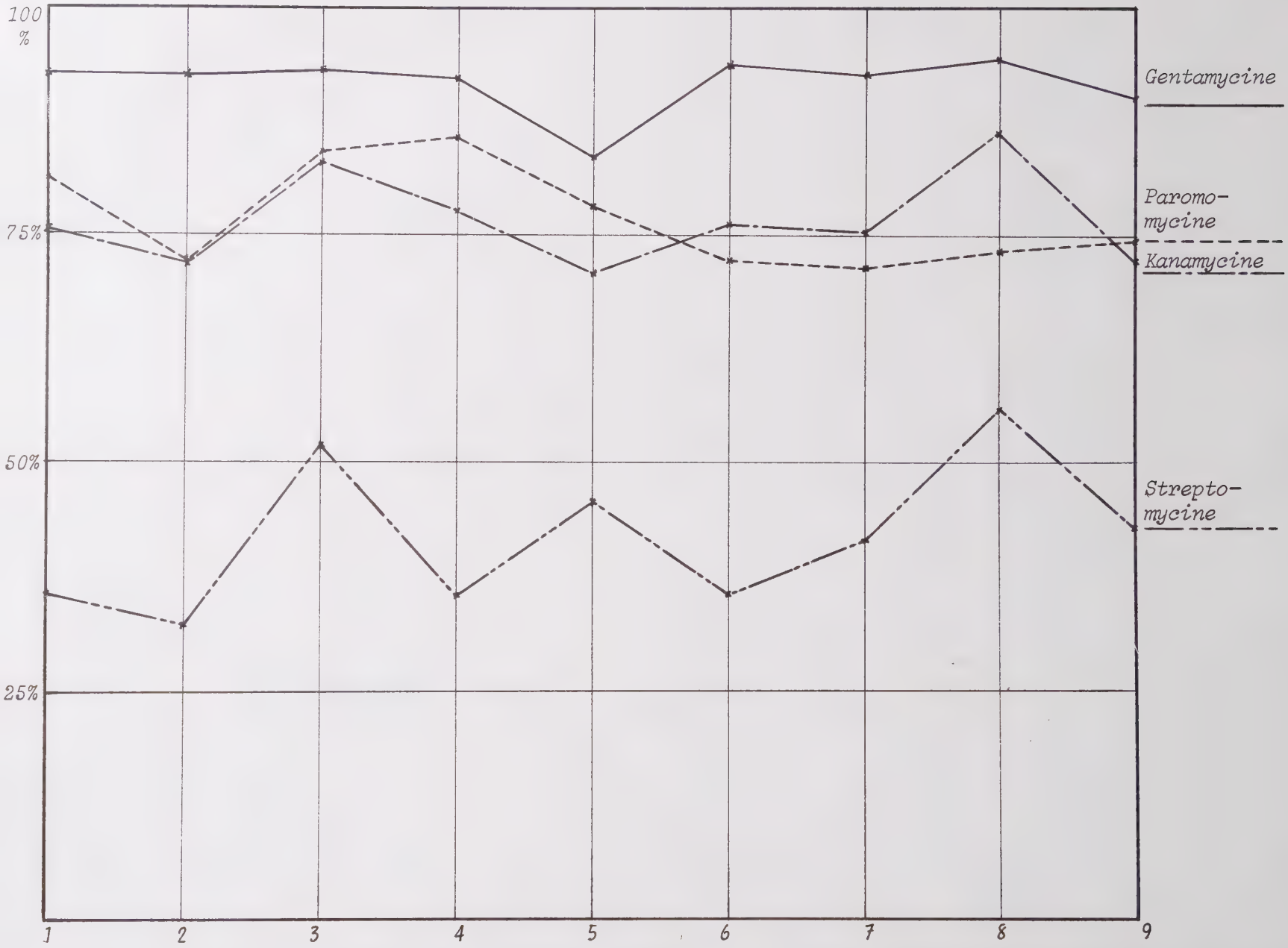
1°)	*Pristinamycine et Kanamycine*	0,008
3°)	*Oléandomycine et Rifamycine*	0,009
5°)	*Lincomycine et Spiramycine*	0,011
7°)	*Céphaloridine*	0,012
8°)	*Virgimycine*	0,014
9°)	*Streptomycine et Méthicilline*	0,019
11°)	*Fucidine et Oxacilline*	0,022
13°)	*Chlortétracycline et Chloramphénicol*	0,023
15°)	*Pénicilline*	0,027
16°)	*Ampicilline*	0,032
17°)	*Novobiocine et Doxycycline*	0,033
19°)	*Hétacilline*	0,088
20°)	*Erythromycine*	0,106
21°)	*Métampicilline*	0,123

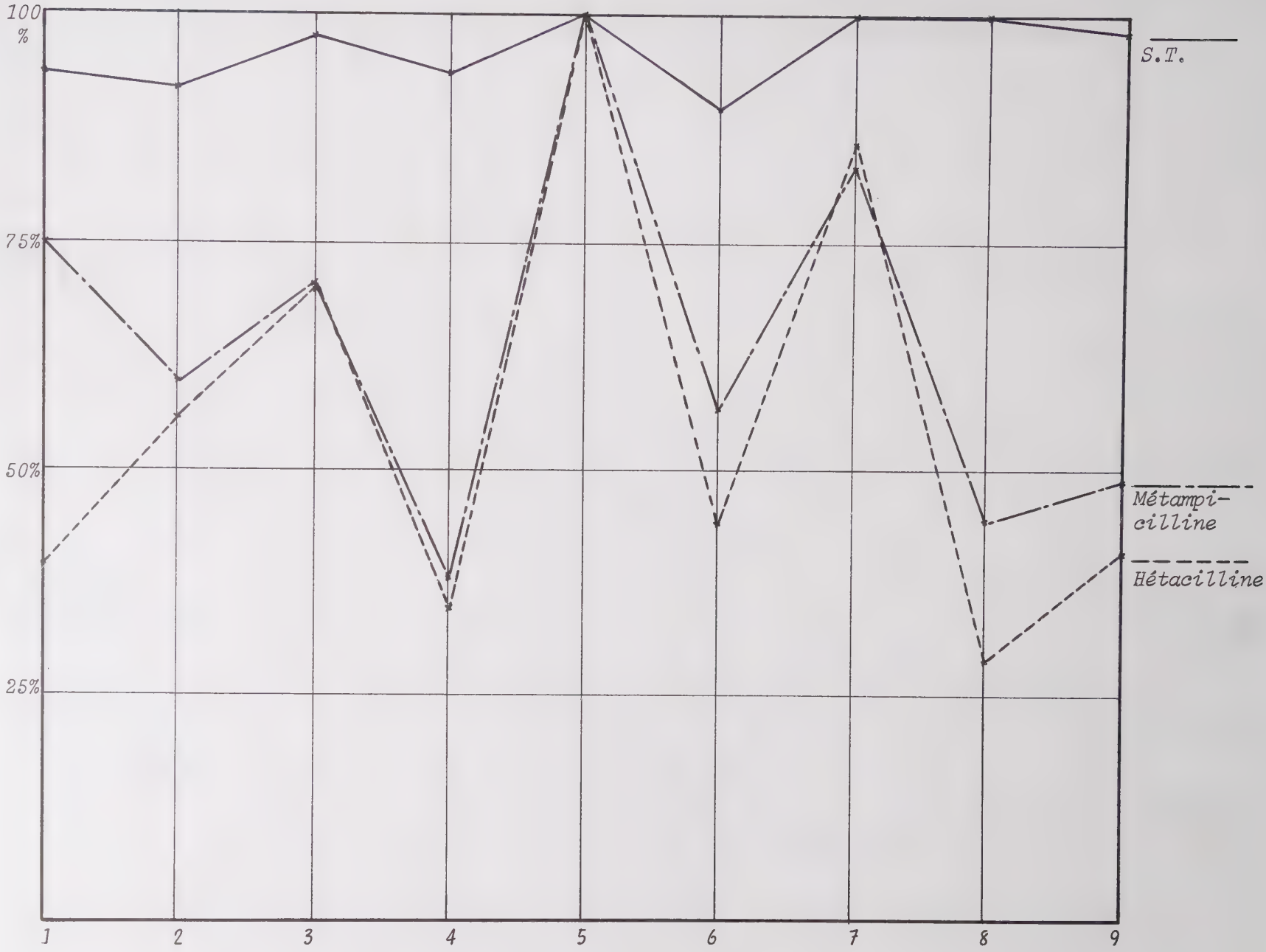
- Avec le coefficient 95 % :

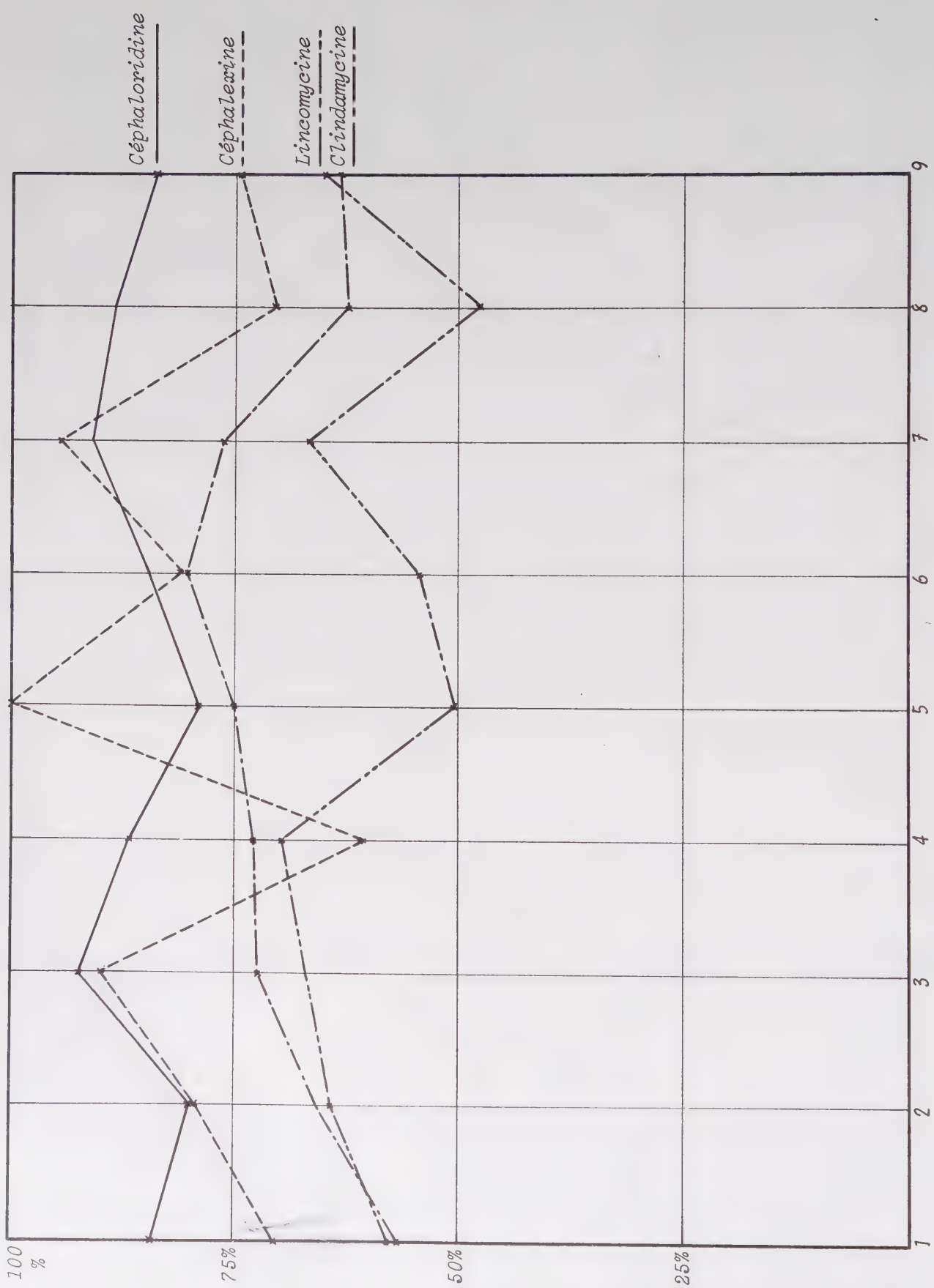
1°)	*Gentamycine*	0,005
2°)	*Clindamycine*	0,025

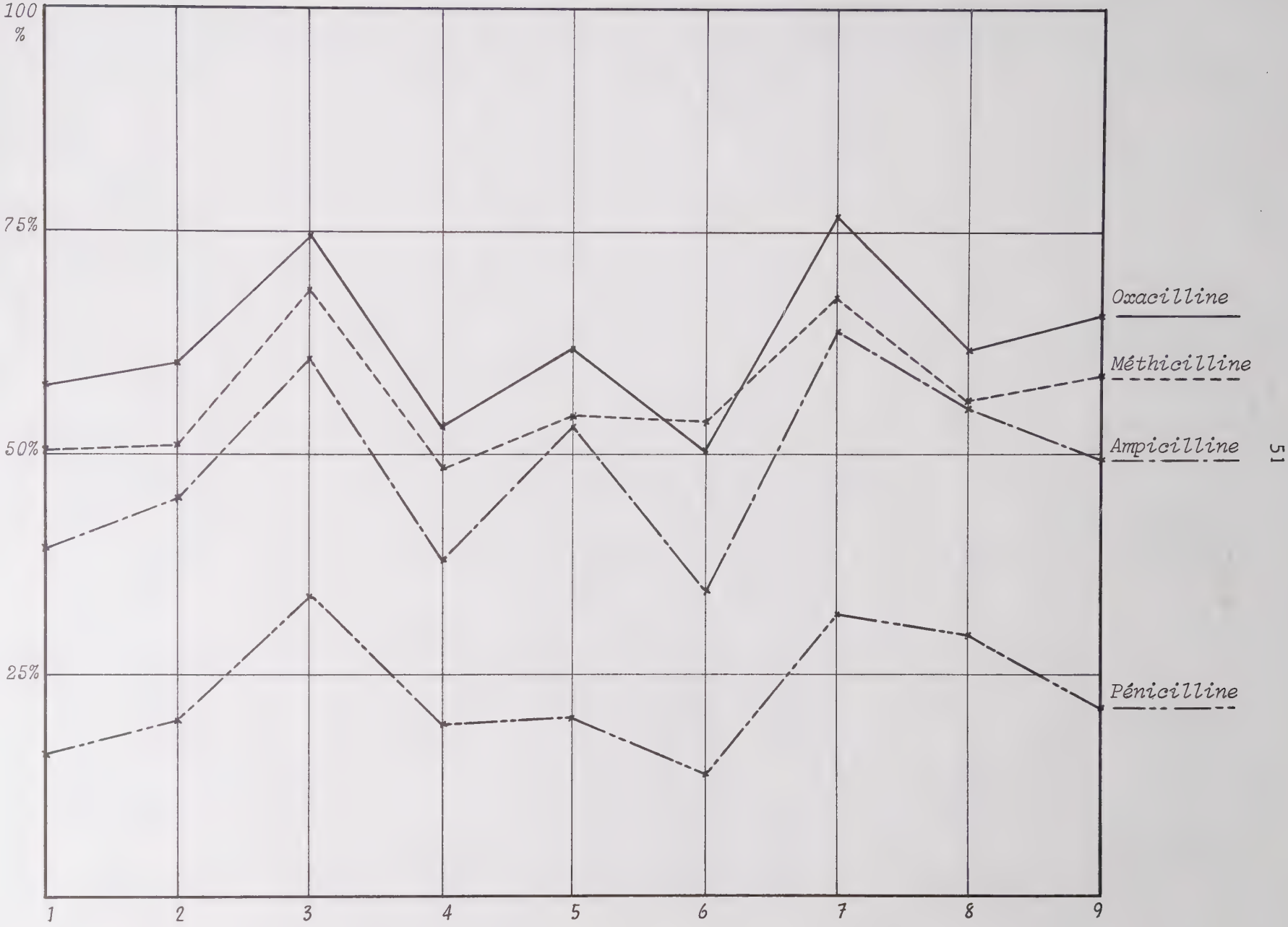
Ce classement permet de constater que, bien que les χ^2 de l'Hétacilline, de l'Erythromycine et de la Métampicilline soient significatifs, il y a les plus grandes chances pour que leurs fluctuations d'activité selon les services soient fortement liées au hasard. Pour tous les autres, les liaisons de cet ordre semblent très faibles.

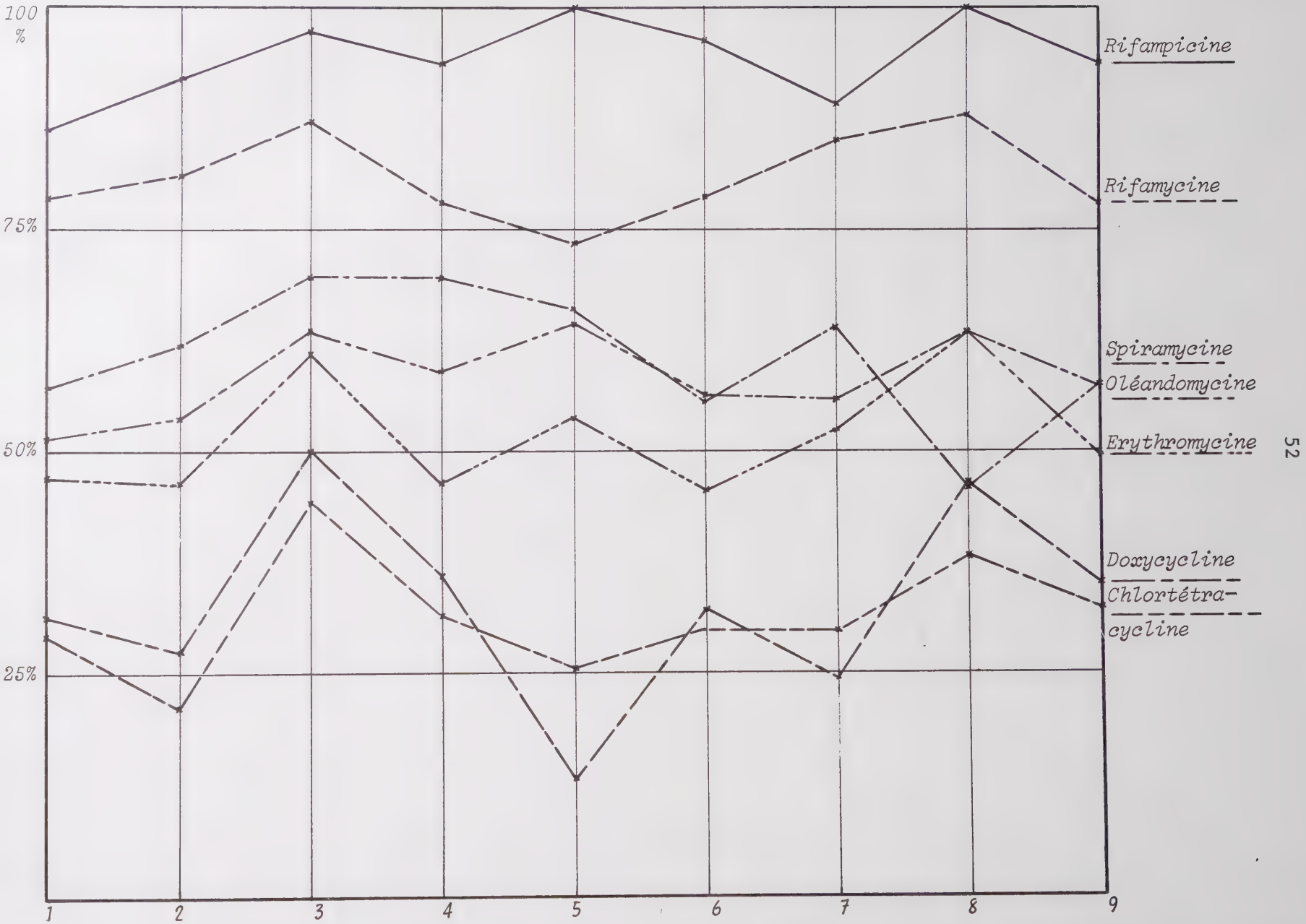
On ne peut rien conclure du classement établi à partir des deux antibiotiques dont les χ^2 sont significatifs avec un coefficient de sécurité de 95 %, si ce n'est que le rôle du hasard a paru minime pour les deux.

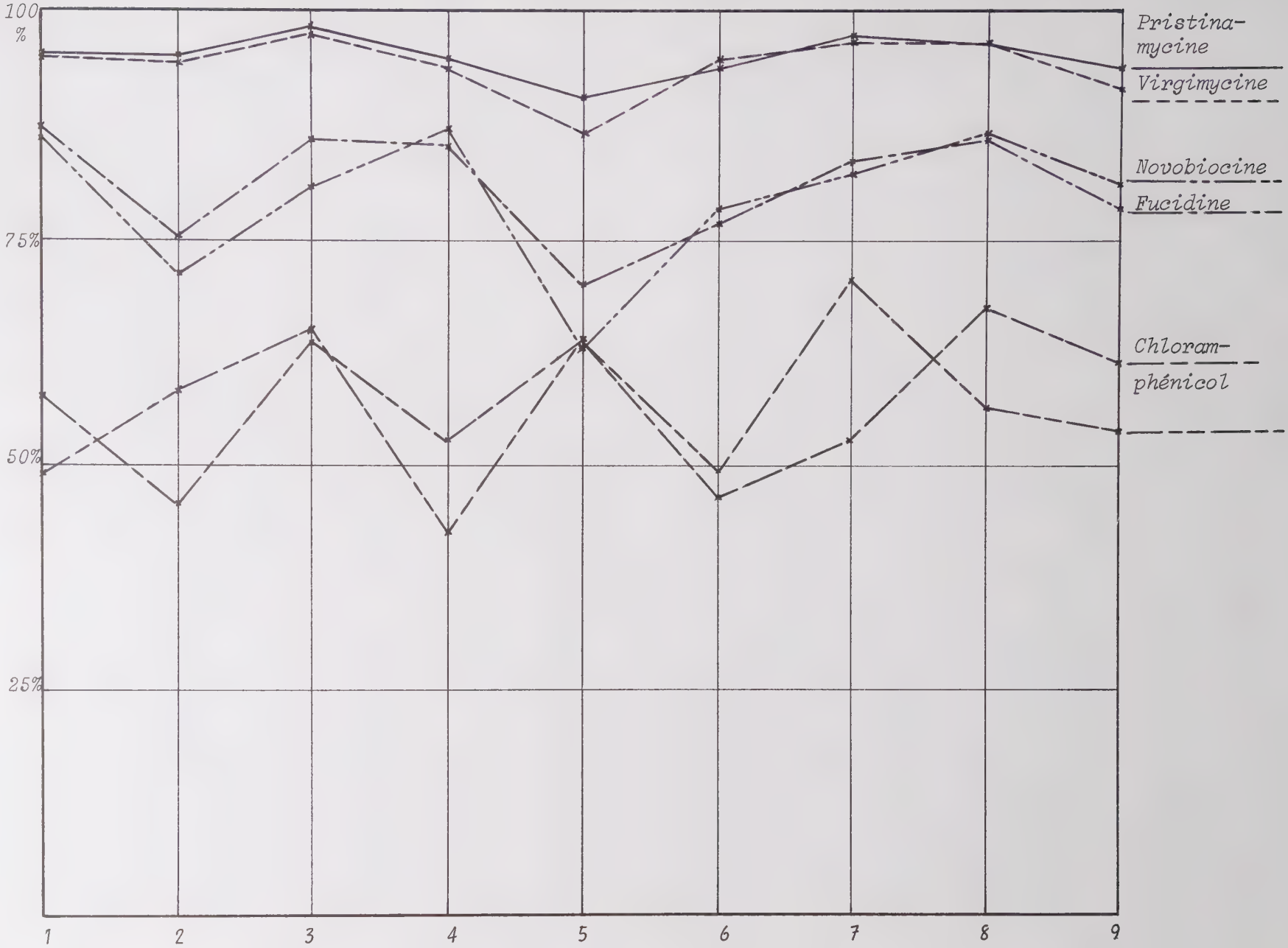

100 %
75%
50%
25%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Gentamycine
Paromo-mycine
Kanamycine
Strepto-mycine


100 %
75%
50%
25%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
S.T.
Métampi-
cilline
Hétacilline


Céphaloridine
Céphalexine
Lincomycine
Clindamycine
100 %
75%
50%
25%
1
2
3
4
5
6
7
8
9


100 %
75%
50%
25%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Oxacilline
Méthicilline
Ampicilline
Pénicilline


100 %
75%
50%
25%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Rifampicine
Rifamycine
Spiramycine
Oléandomycine
Erythromycine
Doxycycline
Chlortétra-
cycline


100 %
75%
50%
25%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Pristina-mycine
Virgimycine
Novobiocine
Fucidine
Chloram-phénicol

OBSERVATION DES COURBES.

Il existe trop de divergences et de cas particuliers pour que nous puissions entreprendre une étude synthétique d'emblée ; nous allons donc nous livrer à une étude analytique par familles d'antibiotiques, et ensuite nous tenterons d'en tirer quelques enseignements (pour alléger l'écriture nous désignerons souvent les staphylocoques par le nom du prélèvement d'où ils ont été isolés).

1) Etude analytique par familles d'antibiotiques :

a) Cas des Pénicillines :

- Similitudes de tracés :

Oxacilline, Méthicilline, Ampicilline et Pénicilline présentent deux pics de meilleure activité sur les staphylocoques isolés d'*Hémo*cultures et de L.C.R. Leur activité apparaît moyenne sur Urines, Pertes et Séreuses. Les staphylocoques les plus résistants viennent des Pus, Crachats et Coprocultures.

- Tracés différents :

Métampicilline et Hétacilline apparaîssent actifs à 100 % sur les souches isolées de Pertes, et très actifs (à un degré moindre) sur celles des L.C.R. (environ 80 %) et des Hémocultures (environ 70 %).

Pour ces deux antibiotiques les prélèvements résistants sont : Crachats, Coprocultures et Séreuses, auxquels il faut ajouter les Pus dans le cas de l'Hétacilline.

Il faut remarquer qu'ici les amplitudes des différences sont plus importantes que pour les autres pénicillines : Métampicilline et Hétacilline sont plus actives que les autres sur les prélèvements les plus sensibles, mais elles sont moins actives sur les prélèvements les plus résistants.

- En résumé, on a :

Trois antibiotiques d'activité moyenne : Oxacilline, Méthicilline, Ampicilline.

Un antibiotique de faible activité : la Pénicilline G.

Deux antibiotiques de grande activité seulement sur les Pertes et les L.C.R. : Métampicilline et Hétacilline.

- *Comparaison Méthicilline-Oxacilline :*

L'Oxacilline a paru plus active que la Méthicilline sur tous les prélèvements sauf sur les Coprocultures.

Les chiffres obtenus sont les suivants :

	n	n'	π	1-π	v	σ	2σ	p-p'
Pus	1271	1270	54	46	0,000695	0,0263	0,0526	7,28
Urines	618	624	56	44	0,000788	0,0280	0,0560	8,90
Hémo.	585	582	72	28	0,000685	0,0261	0,0522	6,36
Crachats	369	360	51	49	0,001349	0,0367	0,0734	4,27
Pertes	215	216	58	42	0,002241	0,0473	0,0946	7,62
Copro.	105	105	54	46	0,002484	0,0498	0,0996	3,82
L.C.R.	142	144	73	27	0,002759	0,0525	0,1050	8,77
Séreuses	69	69	59	41	0,006966	0,0834	0,1668	5,80
Divers	388	389	63	37	0,001165	0,0341	0,0682	7,04

Les pourcentages observés sont donc vérifiés.

- *Comparaison Méthicilline-Ampicilline :*

Ici la Méthicilline est constamment plus active que l'Ampicilline, qui s'en approche le plus sur les souches des pertes et des séreuses.

Les chiffres obtenus sont les suivants :

	n	n'	π	1-π	v	σ	2σ	p-p'
Pus	1271	1293	45	55	0,000346	0,0186	0,0272	11,61
Urines	618	624	49	51	0,000799	0,0282	0,0564	6,50
Hémo.	585	592	65	35	0,000773	0,0278	0,0556	7,23
Crachats	369	376	43	57	0,001323	0,0363	0,0726	10,99
Pertes	215	215	54	46	0,002285	0,0478	0,0956	0,47
Copro.	105	103	46	54	0,002484	0,0498	0,0996	19,63
L.C.R.	142	145	66	34	0,003141	0,0560	0,1120	4,86
Séreuses	69	69	56	44	0,007096	0,0842	0,1684	1,45
Divers	388	396	54	46	0,001242	0,0352	0,0704	10,05

Ici aussi, les valeurs trouvées confirment la meilleure activité de la Méthicilline (comme dans l'étude par années). Le classement Oxacilline-Méthicilline-Ampicilline semble donc bien confirmé par le calcul.

b) Cas des Aminosides :

L'observation du tracé montre un groupe de trois antibiotiques actifs à 75 % et plus et un antibiotique de faible activité, la Streptomycine.

Parmi les trois plus actifs (qui sont Gentamycine, Paromomycine et Kanamycine :

- Deux présentent un minimum d'action sur les staphylocoques des Pertes (Gentamycine et Kanamycine, cette dernière étant la moins active avec 71,10 % de souches sensibles) et un maximum sur ceux des Hémocultures et des Séreuses ; le plus actif de tous sur tous les prélèvements est la Gentamycine (en dehors des Pertes son activité est supérieure à 90 %).

A propos de ces deux antibiotiques il convient de faire une remarque :

. Il semble que chez ces antibiotiques les différences dans l'activité s'estompent à mesure que l'antibiotique est plus actif. Ainsi, pour la Gentamycine, en dehors des Pertes les variations n'excèdent pas 5 %, alors qu'elles dépassent 10 % pour la Kanamycine. Cependant les différences dans les pourcentages respectifs d'action des trois antibiotiques en cause sont suffisamment importants pour ne pas avoir besoin d'une vérification statistique.

- Par contre la Paromomycine se distingue, comme dans l'étude par années, des autres antibiotiques en ce qu'elle a :

. une activité maximale sur les Crachats et les Hémocultures ;

. une activité plus faible sur : Urines, Coprocultures, L.C.R., Séreuses et Prélèvements Divers.

On peut se livrer à une étude comparative entre la Paromomycine et la Kanamycine (qui a les pourcentages les plus voisins). L'étude des tracés montre que la Paromomycine a une activité supérieure à celle de la Kanamycine pour : Pus, Urines, Hémocultures, Crachats, Pertes et Prélèvements Divers. En revanche, la Kanamycine se montre plus active sur les Coprocultures, les L.C.R. et les Séreuses.

Sur le plan statistique on obtient le tableau suivant :

	n	n'	π	1-π	v	σ	2σ	p-p'
Pus	286	1290	76	24	0,000747	0,0273	0,0546	5,69
Urines	110	625	72	28	0,002136	0,0462	0,0924	0,41
Hémo.	144	591	83	17	0,002610	0,0510	0,1020	1,64
Crachats	100	378	79	21	0,002090	0,0457	0,0914	8,49
Pertes	18	218	72	28	0,012096	0,109	0,218	6,68
Copro.	12	199	76	24	0,008208	0,090	0,180	4,38
L.C.R.	21	143	75	25	0,010218	0,1010	0,2020	4,09
Séreuses	11	69	85	15	0,013425	0,1158	0,2316	14,23
Divers	58	391	72	28	0,003971	0,0630	0,1260	2,02

On peut donc bien conclure à la réalité des chiffres expérimentaux ; d'autre part cela confirme la singularité de la Paromomycine par rapport aux autres membres de la famille. Mais comme dans le cas de l'étude par prélèvements, le χ^2 de la Paromomycine est également le seul à n'être pas significatif, il semble que le hasard ait joué un rôle dans les résultats que nous avons obtenus. Mais il serait intéressant de refaire cette étude avec des échantillons significatifs, pour voir si on observe toujours cette singularité dans le comportement de la Paromomycine.

c) Pristinamycine, Virgimycine, Novobiocine et Fucidine :

Ils présentent également des courbes très similaires qui suivent la règle selon laquelle les différences de sensibilité s'estompent pour les antibiotiques les plus actifs.

- Ils présentent tous un minimum d'action sur les staphylocoques isolés des pertes.
- Leurs maxima d'activité se situent :
  - . sur les Hémocultures pour Pristinamycine, Virgimycine et Fucidine,
  - . sur les L.C.R. et les Séreuses pour les quatre,
  - . sur les Crachats et les Pus pour Novobiocine et Fucidine.
- La Pristinamycine et la Virgimycine ont un niveau d'activité supérieur à celui des deux autres antibiotiques pour tous les prélèvements.
- Nous nous sommes livrés à une vérification statistique de l'activité comparée de la Pristinamycine et de la Virgimycine d'une part, et de la Novobiocine et de la Fucidine d'autre part, car les pourcentages étaient souvent très voisins.

En ce qui concerne Pristinamycine et Virgimycine, les courbes montrent que la première semble moins active sur les Hémocultures et d'activité

égale sur les Séreuses. Le tableau dressé toujours de la même manière montre des différences significatives, sauf pour les Séreuses.

	n	n'	π	$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
Pus	1286	1285	95,68	4,32	0,000064	0,0080	0,0160	0,39
Urines	619	619	94,99	5,01	0,000154	0,0124	0,0248	0,32
Hémo.	581	588	98,54	1,46	0,000024	0,0049	0,0099	0,51
Crachats	373	373	94,90	5,10	0,000260	0,0161	0,0322	2,56
Pertes	215	219	88,48	11,52	0,000940	0,0306	0,0613	4,40
Copro.	198	197	94,43	5,57	0,000530	0,0231	0,0461	0,99
L.C.R.	145	145	97,58	2,42	0,000326	0,0180	0,0361	0,69
Séreuses	69	69						0,00
Divers	391	391	93,35	6,65	0,000317	0,0178	0,0356	2,56

(Nous n'avons pas calculé les valeurs de v et de π pour les séreuses car la différence p-p' étant nulle, les chiffres ne seraient à coup sûr pas significatifs).

- Comparaison Novobiocine-Fucidine :

. *Observation des courbes :*

La Fucidine paraît avoir une activité supérieure à celle de la Novobiocine sur tous les prélèvements, sauf dans le cas des crachats,des coprocultures, des séreuses et des prélèvements divers.

. *Analyse statistique de ces différences :*

On peut, comme précédemment, résumer les résultats des calculs en un tableau :

	n	n'	π	$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
Pus	1212	1268	87,25	12,75	0,000179	0,0134	0,0268	0,58
Urines	591	610	73,35	26,65	0,000650	0,0255	0,0510	4,17
Hémo.	558	587	84,02	15,98	0,000470	0,0217	0,0433	5,18
Crachats	359	362	86,68	13,32	0,000640	0,0253	0,0506	1,56
Pertes	199	211	66,58	33,42	0,002170	0,0466	0,0932	7,33
Copro.	191	196	77,77	22,23	0,000880	0,0297	0,0594	1,49
L.C.R.	131	144	83,27	16,73	0,002000	0,0450	0,0900	1,59
Séreuses	69	67	86,76	13,24	0,003400	0,0580	0,12	0,39
Divers	370	69	80,00	20,00	0,000850	0,0291	0,058	3,18

On voit que les différences sont toutes significatives ; celle qui est à cet égard la plus suspecte concerne les Séreuses, où la différence p-p' est la plus faible.

d) Les Rifamycines :

- La Rifampicine apparaît nettement supérieure à la Rifamycine SV, principalement sur les Pertes (100 % contre 73,83 %) et les Séreuses.Elle présente deux minimum d'activité (Pus et L.C.R.), qui ne sont cependant pas inférieurs à 88 %.

- La Rifamycine SV, au contraire, présente :

. un minimum sur les Pertes (73,83 %),

. un maximum sur les Hémocultures et les Séreuses, avec 87,88 % pour les deux types de prélèvements.

e) Les Céphalosporines :

- Leur activité moyenne est en faveur de la Céphaloridine (84,95% contre 75,57 %).

- Mais les niveaux d'activité diffèrent :

. La Céphaloridine présente un maximum sur les Hémocultures (92,45 %) et les L.C.R. (90,21), et un minimum sur Urines et Pertes (respectivement 80 et 78,85 %).

. La Céphalexine en diffère un peu avec son maximum sur Pertes (100),L.C.R. (94,74 %) et Hémocultures (90 %) et son minimum sur Crachats (60,95 %), Pus (70,23 %) et Séreuses (70 %).

On a donc pour la Céphalexine de plus grandes variations d'amplitude,ce qui explique le plus faible pourcentage moyen.

- En résumé, pour ce groupe les prélèvements les plus sensibles ont été les Hémocultures et les L.C.R., mais on ne peut pas négliger l'action de la Céphalexine sur les Pertes.

Les prélèvements les plus résistants diffèrent selon l'antibiotique.

f) Lincomycine et Clindamycine :

- La Clindamycine est la plus active sur les Coprocultures avec 80,76 % et à un degré moindre sur les Pertes (75 %) et les L.C.R. (76,47%). Elle présente un minimum sur les Pus (56,97 %), les Séreuses (62,50 %) et les Prélèvements Divers.

- La Lincomycine a une action notable sur trois types de prélèvements : Crachats (69,78 %), Hémocultures (67,02 %) et Prélèvements Divers

(67,21 %). En revanche elle a une activité très moyenne sur les souches isolées de Séreuses (47,50 %), Pertes (51,06 %) et Coprocultures (54,02 %).

- Si on veut relever les caractères généraux de ces deux antibiotiques, on peut dire :

. Les seuls staphylocoques sensibles aux deux de façon notable viennent des L.C.R., avec une supériorité pour la Clindamycine.

. Les seuls qui résistent le mieux aux deux viennent des Pus et des Séreuses, ces dernières résistant mieux à la Lincomycine.

. La plus grande différence d'action entre ces deux antibiotiques se situe pour les Pertes (23,94 % de différence) et les Coprocultures (26,74 % de différence) et elle est toujours en faveur de la Clindamycine.

. Leur activité est très voisine sur les Pus et les Prélèvements Divers (qui sont les seuls cas où la Lincomycine soit plus active que la Clindamycine) et aussi sur Urines, Crachats et Hémocultures. Pour ces prélèvements elle se situe entre 57 et 72 %.

g) L'association S.T. :

Pour cet antibiotique les souches les plus sensibles viennent des Pertes (100 %), des Séreuses et des L.C.R. (100 % également). Les moins sensibles (moins de 92,5 % de souches sensibles) viennent des Coprocultures (90 %) et des Urines (91,80 %).

On a donc là un spectre très homogène qui fait augurer d'un bon avenir pour cet antibiotique d'introduction récente dans notre étude.Mais on doit formuler les réserves d'usage car on manque du recul suffisant (l'effectif pour chaque prélèvement est parfois très faible, ce qui peut expliquer des pourcentages à 100).

h) Il y a ensuite un groupe que l'on peut qualifier "d'activité moyenne" :

Il comprend les Macrolides (Spiramycine, Oléandomycine et Erythromycine) et le Chloramphénicol.

- Ils ont tous un maximum d'activité sur les Hémocultures, le plus actif étant la Spiramycine (69,90 %).

- Seule la Spiramycine a une activité assez importante sur les Crachats. A ce niveau, tous les autres enregistrent une activité minimale sinon moyenne.

- Tous présentent un minimum sur les Coprocultures. Ici, l'Oléandomycine est la plus active (56,37 %).

- Le Chloramphénicol a une courbe tout à fait comparable à celles des Macrolides, avec des pics d'activité pour Hémocultures, Pertes et Séreuses

(mais la Spiramycine a un minimum sur les Séreuses). Il présente une activité très moyenne sur Urines, Crachats et Coprocultures.

En conclusion, pour ce groupe :

- Les prélèvements contenant les germes les plus résistants sont les Crachats, les Urines et les Coprocultures, avec en plus les Séreuses pour la Spiramycine.
- Les prélèvements les plus sensibles sont les Hémocultures et les Pertes, avec en plus les Crachats pour le Spiramycine et les Séreuses pour tous sauf la Spiramycine.

i) Les Tétracyclines :

Pour ce groupe :

- Les prélèvements les plus sensibles sont :

. Hémocultures, avec 50,43 % de souches sensibles à la Doxycycline et 44,56 sensibles à la chlortétracycline ;

. Séreuses, avec 46,88 % de souches sensibles à la Doxycycline et 38,24 % sensibles à la Chlortétracycline.

- Les plus résistants sont :

. pour la Doxycycline, les Pertes (12,5 %) et les L.C.R. (23,81 %) ;

. pour la Chlortétracycline, les Urines (20,95 %).

2) Conclusions de cette étude :

a) L'observation des courbes montre qu'on peut faire une distinction entre les antibiotiques et les classer grossièrement en trois groupes :

- Antibiotiques à forte activité :

Ce groupe comprend les Rifamycines, les Aminosides (sauf la Streptomycine), les Céphalosporines (et surtout la Céphaloridine), les Synergistines, la Novobiocine, la Fucidine et l'association S.T.

- Antibiotiques de moyenne activité :

Il s'agit du Chloramphénicol, des Pénicillines (sauf la Pénicilline G), de la Lincomycine et de la Clindamycine, et enfin des trois Macrolides.

- *Antibiotiques à faible activité :*

Ce groupe contient trois types d'antibiotiques : les tétracyclines, la Pénicilline G et la Streptomycine.

b) Si on cherche à étudier la sensibilité des souches en fonction de la nature des prélèvements où ils se trouvaient :

on voit que la sensibilité de ces prélèvements varie avec les antibiotiques ; on ne peut donc pas déterminer a priori si tel ou tel prélèvement sera résistant ou sensible.

On peut seulement dire que pour beaucoup d'antibiotiques les Pus, les Crachats et les Pertes contiennent souvent les staphylocoques les plus résistants, sans que cela soit pour autant une règle générale. A l'inverse et de la même manière, on peut dire que les Hémocultures, les L.C.R. et les Séreuses se retrouvent très souvent parmi les prélèvements qui fournissent les souches les plus sensibles.

Chapitre Quatrième

ETUDES DES SENSIBILITES
EN FONCTION DE L'ORIGINE DES PRELEVEMENTS

REPARTITION DES PRELEVEMENTS.

1) Un premier tableau montre la quantité de prélèvements envoyés par chaque service en fonction des années.

Services	*1967*	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Clinique chirurgicale	16	69	93	109	88	375
T.G. Traumato.	3	24	46	42	43	158
Clinique Traumato.	100	128	113	103	101	545
Neuro-Chirurgie	-	-	-	10	63	73
Déchocage	17	28	30	91	87	253
Brûlés	2	7	4	2	10	25
Urologie	86	129	67	58	44	384
O.R.L.	31	25	27	34	28	145
Clinique Obst.	16	40	29	9	7	101
Maternité	86	106	28	10	16	246
Cardiologie	210	234	212	143	84	883
Dermatologie	5	17	7	8	22	59
Cl. Mal. Infect.	-	1	2	21	204	228
Néphrologie	65	45	34	35	41	220
Rhumatologie	20	24	18	11	16	89
Clinique médicale	40	27	41	28	20	156
						3940

2) Le second tableau permet de savoir quels prélèvements chaque service a envoyé pendant les cinq ans.

Services	*Pus*	*Urines*	*Hémo.*	*Cra-chats*	*Per-tes*	*Copro.*	*L.C.R.*	*Séreuses*	*Div.*	*Total*
Cl. Ch.	260	632	22	13	4	1	4	4	35	375
T.G.Trau.	110	6	1	5	1	4	-	5	26	158
Cl.Trau.	348	26	27	19	2	14	40	4	65	545
Neuro-Ch.	13	1	6	39	-	2	9	-	3	73
Déchoc.	49	5	23	119	1	5	12	7	32	253
Brûlés	14	1	3	1	-	1	-	-	5	25
Urologie	22	333	12	2	3	2	4	2	4	384
Cl.Obst.	7	1	9	6	69	5	2	-	2	101
Maternité	25	1	15	-	130	8	6	14	47	246
Cardio.	222	116	244	98	5	79	6	8	105	883
Dermato.	31	1	4	11	2	4	-	-	6	59
Mal.Inf.	35	39	95	13	1	16	8	12	9	228
Néphro.	36	23	91	9	-	33	3	4	21	220
Rhumato.	25	10	15	11	-	4	6	5	13	89
Cl.Méd.	27	35	22	10	1	10	41	3	7	156
Total	1301	632	595	380	219	200	145	69	399	3940

REMARQUES.

1) On peut établir un classement des fournisseurs :

Le plus important étant la Cardiologie avec 883 prélèvements. Ensuite on a par ordre d'importance décroissante : Clinique Traumatologique (545), Urologie (384), Clinique Chirurgicale (375), Déchocage (253), Maternité (246), Clinique des Maladies Infectieuses (228), Néphrologie (220), T.G. Traumatologie (158), Clinique Médicale (156), O.R.L. (145) et Clinique Obstétricale (101). Quatre services ont envoyé moins de 100 prélèvements : Rhumatologie (89), Neuro-Chirurgie (73, mais seulement sur 1970 et 1971), Dermatologie (59) et service des Brûlés (25).

2) Origine des prélèvements :

a) La majorité des Pus (1017 sur 1301) vient de :

- 4 services de Chirurgie :
  - Clinique Chirurgicale 260
  - T.G. Traumatologie 110
  - Clinique Traumatologique 348
  - O.R.L. 77
- Un service de Médecine :
  - la Cardiologie 222

Ici on peut inclure quelques remarques comparatives avec la période 1963-1967. Le nombre des pus envoyés par la Cardiologie est passé de 128 pour 732 prélèvements (soit 17,4 %) à 222 pour 883 prélèvements (soit 25,1 %) : on voit donc que dans ce service le nombre de prélèvements purulents contenant du staphylocoque a nettement augmenté en valeur absolue.

Au contraire, en O.R.L., le nombre des prélèvements purulents est passé de 74 pour 118 prélèvements (soit 62,7 %) à 77 pour 145 prélèvements (soit 53,1 %) ; donc ici les pus contenant du staphylocoque ont diminué.

b) Les Urines :

Viennent en grande majorité de l'Urologie (333) et de Cardiologie (116), le service qui en envoie le plus après la Cardiologie étant la Clinique des Maladies Infectieuses, avec seulement 39 prélèvements.

c) Les Hémocultures :

Sont envoyées d'abord par la Cardiologie (244). Ensuite deux services en envoient plus que les autres : la Clinique des Maladies Infectieuses (95) et la Néphrologie (91).

d) Les Crachats :

Proviennent surtout du Déchocage (119) et de la Cardiologie (98). Ici la Clinique des Maladies Infectieuses a perdu l'importance qu'elle avait au cours de la période 1963-1967.

e) Les Pertes :

Viennent naturellement de la Clinique Obstétricales (69) et de la Maternité (130).

f) Les Coprocultures :

Ici la Cardiologie est encore prépondérante : sur 200 Coprocultures, elle envoie 79 prélèvements. Derrière elle, seule la Néphrologie dépasse les 20 prélèvements (33).

g) Les L.C.R. :

Sont fournis en majorité par un service de Chirurgie (la Clinique Traumatologique, 40) et un service de Médecine (la Clinique Médicale, 41).

h) Les Séreuses :

Ne sont pas en très grand nombre (69 au total). Les services qui en envoient le plus sont la Maternité (14) et la Clinique des Maladies Infectieuses (12).

On voit donc qu'en ce qui concerne la Clinique des Maladies Infectieuses, elle a perdu au cours de la période 1967-1971 l'importance qu'elle avait comme fournisseur de Coprocultures, Urines et Crachats. Or, les staphylocoques contenus dans ces prélèvements étaient parmi les plus résistants. Ceci pourrait permettre d'expliquer en partie la réascension de l'antibio-sensibilité de ces staphylocoques.

D'autre part, on a pu observer que la Cardiologie était pour beaucoup de prélèvements parmi les principaux fournisseurs.

3) L'évolution par années de ces prélèvements sera envisagée au moment de la discussion :

On peut cependant déjà noter :

- Des services où le nombre de prélèvements a augmenté depuis 1967 (Clinique Chirurgicale, T.G. Traumatologie, Déchocage, ce dernier avec une nette augmentation en 1970 et 1971).
- Des services où ce nombre a diminué (Urologie, Clinique Obstétricale, Maternité, Cardiologie, Néphrologie, Rhumatologie, Clinique Médicale).
- Des services où ce nombre est resté le même (Brûlés, O.R.L., Dermatologie).

Cela est sûrement en rapport avec la politique antibiotique des différents services.

RESULTATS DE NOTRE ETUDE PAR SERVICES

(tous prélèvements et années confondus)

-:-

	Clinique Chirurg.		T.G. Traumato.		Clinique Traumato.		Neuro-Chirurg.		Déchocage		Brûlés		Urologie		O.R.L.	
	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%
Chlortétra.	73	19,51	66	41,77	172	31,55	29	39,72	70	27,77	6	24	78	20,31	34	23,44
Doxycycline	55	21,15	49	46,66	92	34,45	37	52,85	64	34,78	6	37,50	43	28,85	20	23,52
Erythromycine	133	35,94	86	54,77	251	46,30	42	57,53	105	42,68	9	37,5	181	47,38	75	51,72
Spiramycine	153	41,80	92	59,35	316	58,51	58	79,45	153	61,94	11	47,82	247	65,17	107	71,03
Oléandomycine	133	37,57	92	59,74	250	55,92	57	78,08	133	57,08	12	54,54	157	52,86	71	62,28
Pristinamycine	351	95,12	146	93,58	524	97,03	72	98,63	245	98	24	96	360	94,98	141	97,24
Virgimycine	341	92,41	146	93,58	521	96,30	71	97,26	244	97,60	23	95,83	359	94,72	143	98,62
Lincomycine	98	37,40	62	55,85	175	64,57	54	73,97	135	68,52	11	68,75	103	68,66	58	68,23
Clindamycine	25	37,87	18	60	50	58,82	45	78,94	40	62,50	7	77,77	20	66,66	17	70,83
Rifamycine SV	223	60,76	122	54,70	415	77,13	68	94,44	188	77,04	21	91,30	301	80,05	114	80,85
Rifampicine	47	66,19	30	75,71	80	89,88	56	94,91	62	93,93	9	100	29	87,87	25	96,15
Streptomycine	110	29,81	82	52,56	214	39,55	31	42,47	77	31,04	5	20	115	30,58	49	34,02
Kanamycine	280	75,26	130	82,80	411	75,83	60	82,19	183	72,90	11	44	278	73,35	110	75,86
S.T.	57	89,06	29	93,55	75	94,94	53	96,36	52	98,11	9	100	23	92	17	80,95

Clinique Gynécol.	Maternité		Cardio-logie		Dermato-logie		Maladies Infect.		Néphro-logie		Rhumato-logie		Clinique Médicale		χ^2	p
%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%		
28	80	32,92	300	34,36	13	22,03	92	40,52	77	35,32	38	43,18	41	26,28	87,3	0,010
22,22	13	27,65	130	35,71	7	23,33	94	54,33	39	55,45	18	46,15	18	23,07	85,1	0,010
75,75	141	58,99	484	55,69	26	44,82	145	64,15	117	53,91	60	67,41	68	44,15	93,1	0,010
65,30	167	70,16	543	62,77	35	59,32	172	76,44	129	59,44	70	77,65	90	58,82	122,2	0,010
56,09	105	66,87	395	69,54	25	45,45	151	66,51	78	50,98	53	75,71	56	48,27	44,7	0,010
99	217	90,79	817	94,12	55	96,49	222	99,10	213	98,15	82	93,18	148	95,48	39,4	0,010
97,97	208	87,39	818	94,56	54	93,10	224	99,55	207	95,83	81	91,01	147	95,45	57,0	0,010
37,14	32	76,19	251	68,02	17	56,66	157	69,77	56	53,33	37	88,09	47	60,25	120,3	0,010
66,66	8	100	39	79,59	13	59,09	104	76,47	19	51,35	12	92,30	8	50	378,5	0,010
78,57	186	78,48	737	85,59	55	94,82	213	93,83	175	81,39	73	82,95	133	88,07	157,5	0,010
100	11	100	55	98,21	21	95,45	144	96	38	97,43	12	92,30	16	100	-	-
47	111	45,49	401	45,82	28	48,27	116	50,88	88	40,93	44	50,57	49	31,41	92,2	0,010
72	171	70,08	670	76,65	36	62,06	186	81,93	178	82,40	70	80,45	120	77,92	437,4	0,010
100	8	88,89	38	90,48	16	100	125	96,90	29	100	13	100	12	92,31	-	-

	Clinique Chirurg.		T.G. Traumato.		Clinique Traumato.		Neuro-Chirurg.		Déchocage		Brûlés		Urologie		O.R.L.	
	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%
Paromomycine	62	71,26	33	91,66	80	80,80	46	85,18	48	78,68	9	90	47	77,04	25	86,2
Gentamycine	326	91,83	146	95,42	429	93,66	71	97,26	228	95,72	21	91,30	278	90,25	107	91,4
Novobiocine	287	82	126	84	425	81,85	71	97,26	219	91,25	22	95,65	251	68,95	117	90
Pénicilline	55	14,74	33	21,01	105	19,30	23	31,51	41	16,33	4	16	76	19,79	20	20
Méthicilline	153	41,46	95	60,13	279	52,34	36	50	98	39,83	13	52	206	54,06	79	56,0
Ampicilline	139	37,16	84	53,16	218	40,14	30	41,10	84	33,60	9	36	186	48,94	56	39,1
Oxacilline	179	48,50	108	68,35	309	58,30	43	59,72	117	48,14	19	76	228	59,84	84	58,7
Métampicilline	28	40,57	20	60,60	32	37,64	28	50	29	49,15	5	55,55	17	60,71	7	30,4
Hétacilline	20	39,21	13	65	21	33,33	20	47,61	22	41,50	4	57,14	13	59,09	5	29,4
Céphalotine	65	87,83	33	89,18	84	94,38	59	98,33	62	93,93	8	88,88	33	94,28	23	88,4
Céphaloridine	293	79,40	136	88,88	440	83,17	71	98,61	223	89,55	22	88	297	79,83	122	85,9
Céphalexine	40	54,05	28	80	62	71,26	44	72,13	43	75,43	8	88,88	30	90,90	15	57,6
Chloramphénicol	167	45,13	104	67,53	312	58,42	44	60,27	111	44,75	19	76	161	42,93	74	51,7
Fucidine	304	83,75	134	85,90	462	86,36	70	98,59	49	87,25	20	80	272	73,32	121	84,6

nique tét.		Maternité		Cardio-logie		Dermato-logie		Maladies Infect.		Néphro-logie		Rhumato-logie		Clinique Médicale		χ^2	p
%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%	N_s	%			
77,7	20	76,92	70	85,36	12	60	105	82,67	30	76,92	11	73,33	13	72,22	8,6	N. S.
83,75	148	88,62	635	91,49	50	94,33	221	93,66	153	93,86	70	88,60	109	88,61	41,6	0,010
66,30	160	69,86	658	80,03	46	82,14	197	87,55	170	82,12	69	87,34	115	80,41	117,2	0,010
21,78	56	23,23	165	18,79	16	27,12	102	44,93	48	22,22	25	28,09	25	16,23	104,2	0,010
55,45	154	65,25	530	61,41	36	64,28	134	60,36	125	58,68	62	72,09	82	53,59	89,7	0,010
58,42	131	54,58	437	49,88	28	47,46	146	64,31	86	40,37	51	57,30	67	42,95	25,2	0,050
66,34	172	73,19	576	66,89	39	68,42	159	71,62	139	64,95	70	81,39	92	60,13	28,1	0,010
100	11	91,66	22	45,83	11	61,11	92	69,17	13	41,93	11	91,66	6	40	124,3	0,010
100	8	100	18	51,42	8	50	56	60,86	9	32,14	7	77,77	4	40	36,0	0,010
100	10	90,90	55	94,82	21	95,45	148	96,10	40	97,56	15	100	16	94,11	13,9	N. S.
85,41	191	81,97	734	85,64	50	89,28	216	96,86	176	82,24	75	87,20	122	81,33	63,8	0,010
100	10	90,90	46	86,79	19	86,36	129	85,43	32	82,05	11	91,66	9	52,94	44,4	0,010
63	176	73,02	533	61,90	46	80,70	144	65,45	121	55,50	61	70,11	76	49,67	143,2	0,010
76,53	171	73,08	706	82,67	47	81,46	195	87,44	180	84,91	72	84,71	121	79,61	59,2	0,010

ANALYSE DES χ^2.

Nous n'avons pas calculé les χ^2 pour la Rifampicine et pour le S.T., pour les raisons énoncées plus haut (voir chapitres second et troisième).

Les χ^2 calculés étaient :

- Non significatifs pour la Paromomycine et la Céphalotine. Donc la répartition des chiffres pour les différents services était probablement le fait du hasard.
- Significatifs seulement avec le coefficient de sécurité 95 % pour l'Ampicilline et l'Oxacilline. Nous les considèrerons donc comme significatifs dans cette étude.
- Hautement significatifs pour tous les autres antibiotiques ; donc les fluctuations de service à service ne sont pas le fait du hasard (ou plutôt ne le sont qu'avec le risque 0,01). En conséquence, on peut considérer, comme c'était le cas pour la plupart des antibiotiques dans les chapitres précédents, que les services en eux-mêmes ont une influence sur le comportement des staphylocoques face aux antibiotiques.

Si nous comparons ces χ^2 par la même méthode que précédemment on obtient le classement suivant :

1°) Pristinamycine 0,010
2°) Gentamycine 0,013
3°) Oléandomycine 0,014
4°) Fucidine et Virgimycine 0,015
6°) Céphaloridine 0,017
7°) Chlortétracycline 0,022
8°) Méthicilline 0,023
9°) Erythromycine et Streptomycine 0,024
11°) Pénicilline 0,027
12°) Spiramycine et Novobiocine 0,032
14°) Chloramphénicol 0,038
15°) Rifamycine S.V. 0,041
16°) Doxycycline 0,042
17°) Lincomycine 0,058
18°) Céphalexine 0,063
19°) Hétacilline 0,076
20°) Kanamycine 0,112
21°) Métampicilline 0,233
22°) Clindamycine 0,583

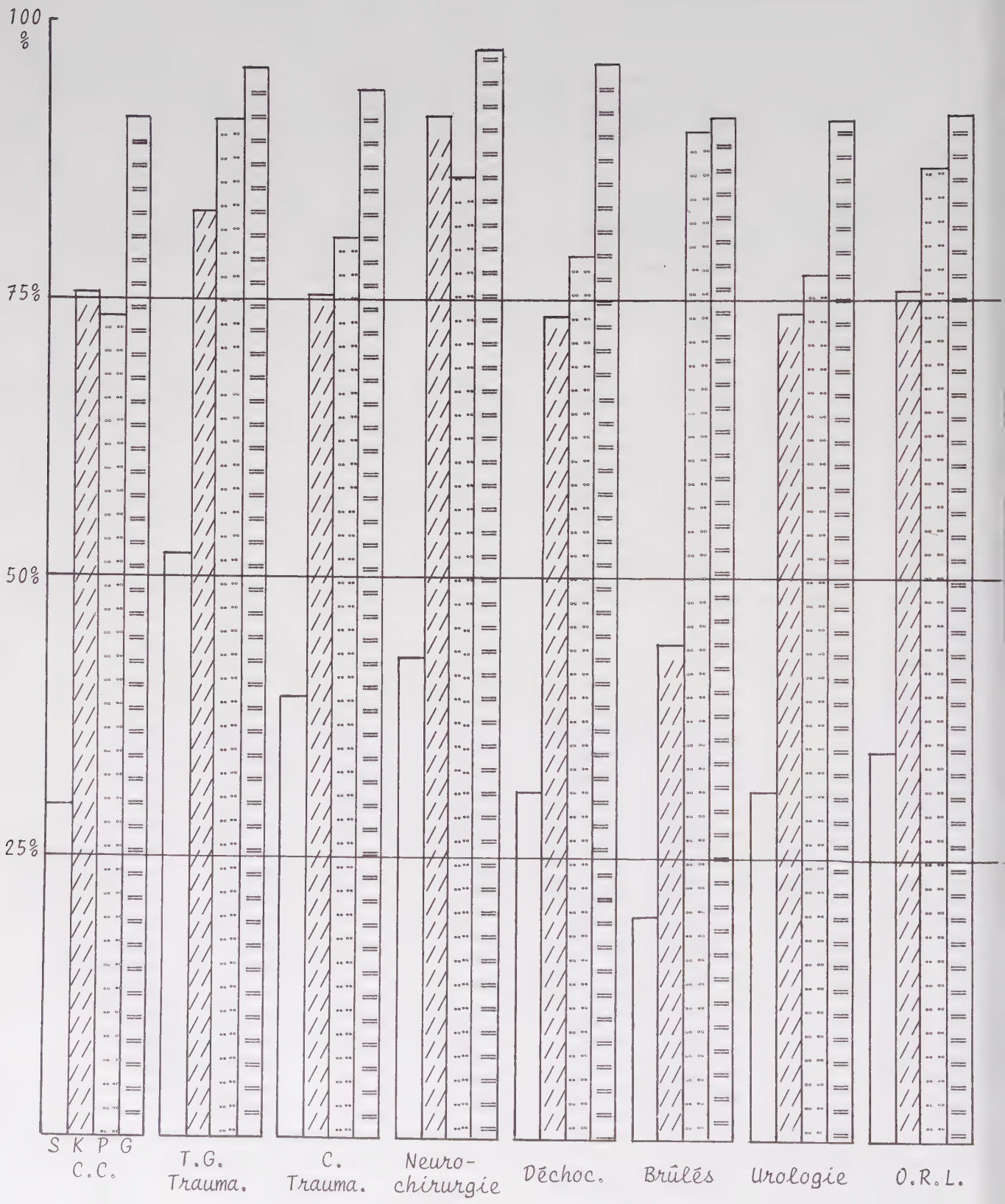
Et pour les antibiotiques dont le χ^2 est significatif avec le coefficient 95 %, on a la disposition suivante :

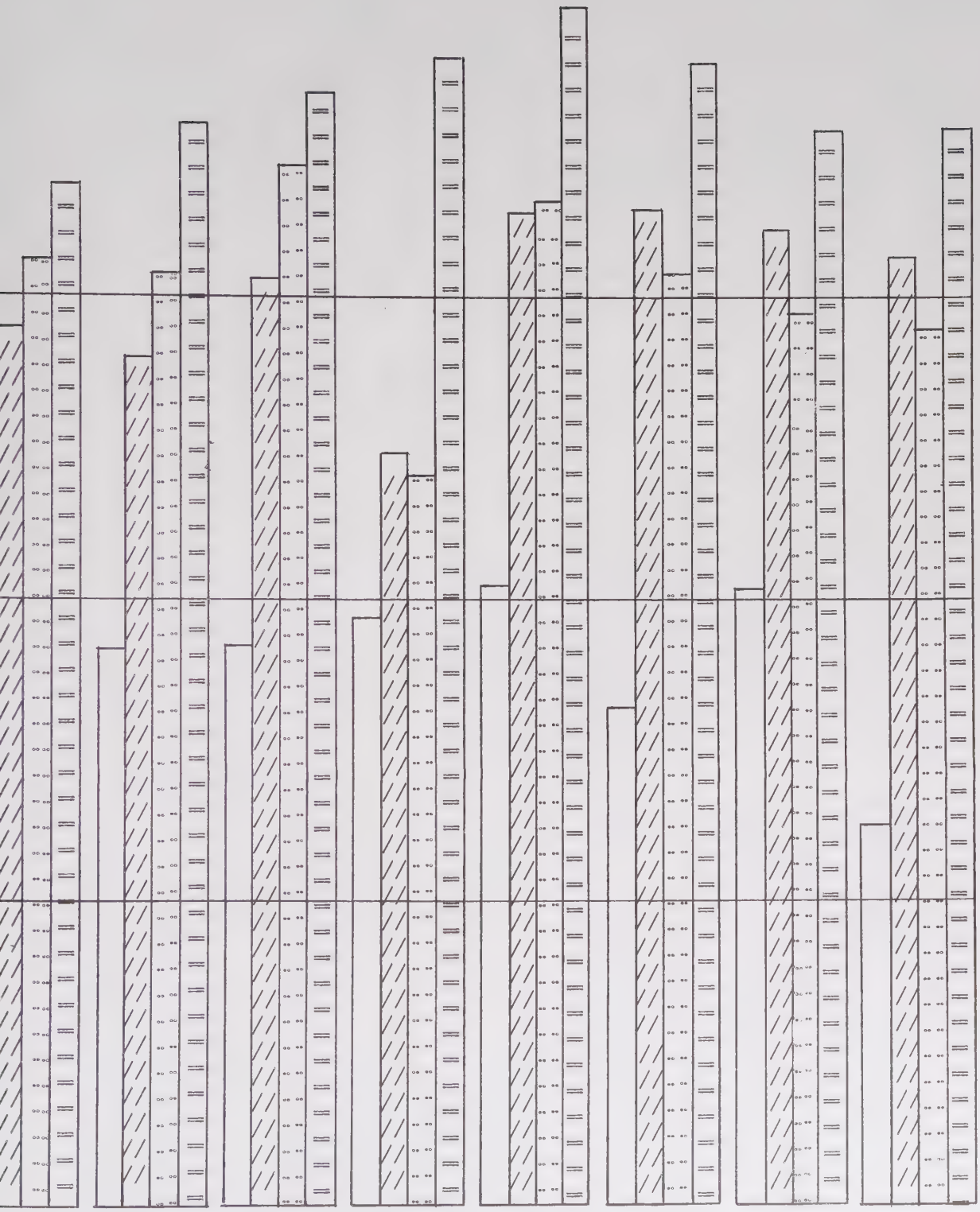
1°) Ampicilline 0,006
2°) Oxacilline 0,007

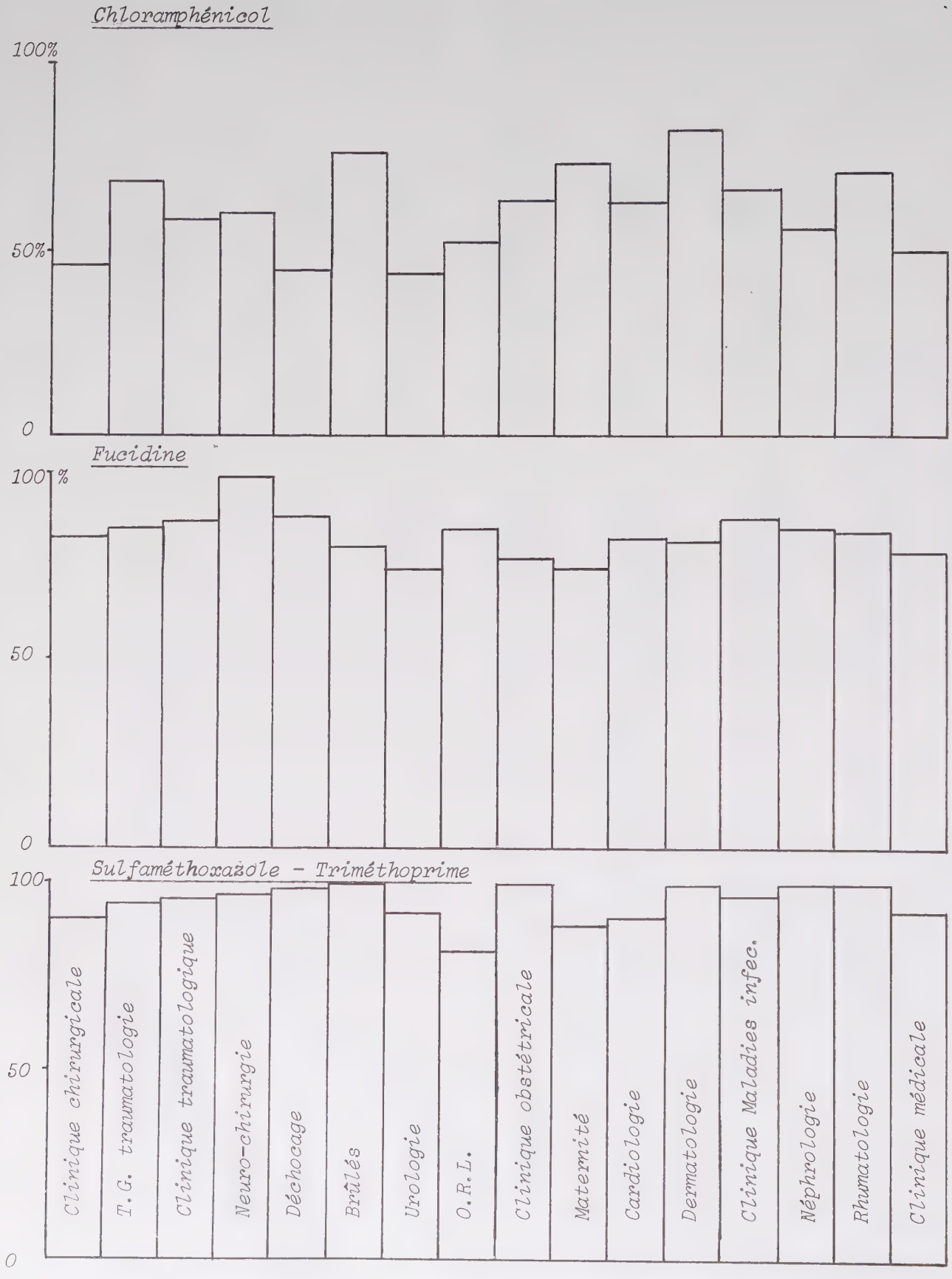
De ce dernier classement on peut seulement dire que la liaison au hasard est sûrement faible, mais les valeurs des χ^2 entre ici en ligne de compte et on ne saurait comparer ces chiffres à ceux des antibiotiques dont les χ^2 sont significatifs avec le coefficient 99 %.

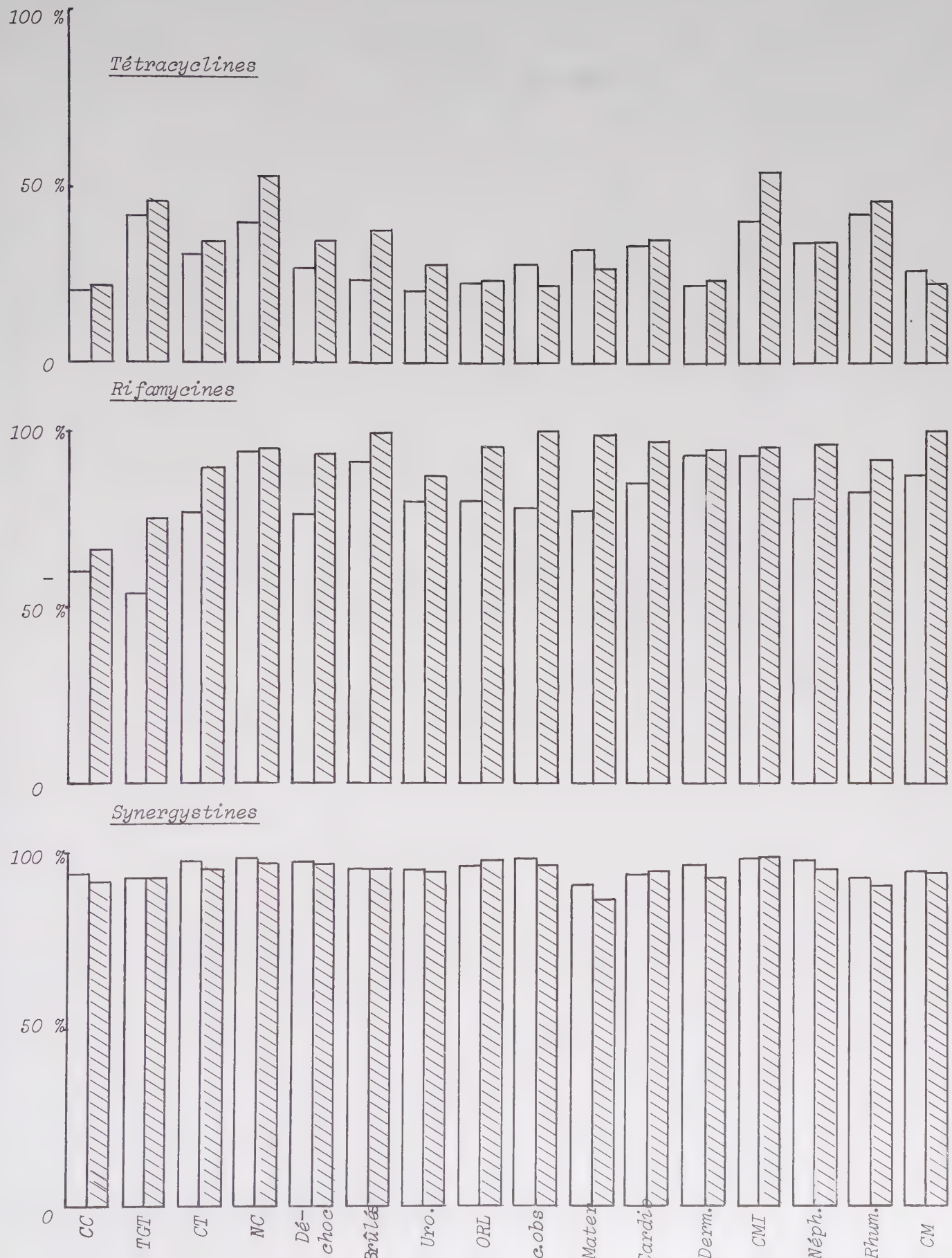
Pour ces derniers, la liaison avec le hasard est faible en ce qui concerne la majorité des antibiotiques, à l'exception de la Clindamycine, de la Métampicilline et de la Kanamycine (et à un degré moindre l'Hétacilline, la Céphalexine et la Lincomycine). On retrouve donc ici les antibiotiques récents ou utilisés sur peu de germes.

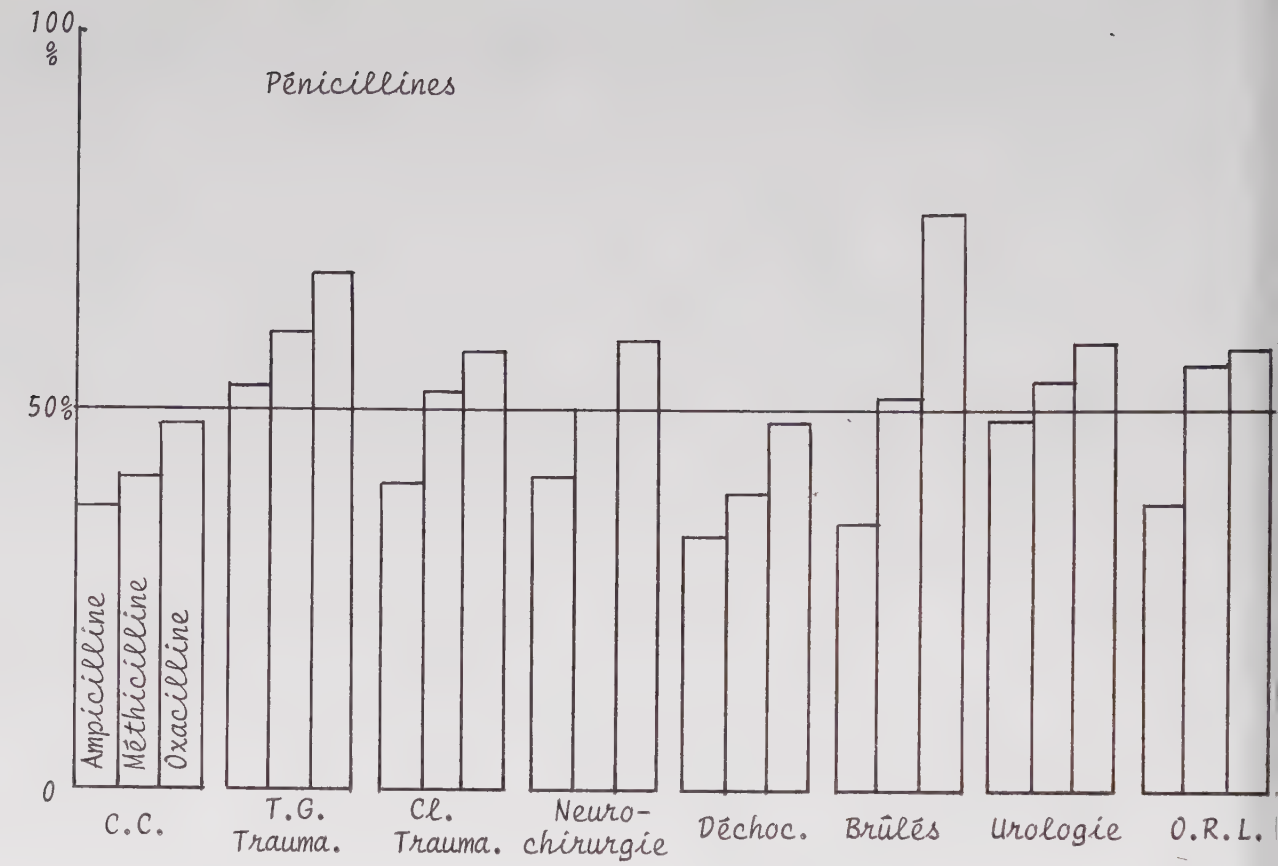
Aminosides

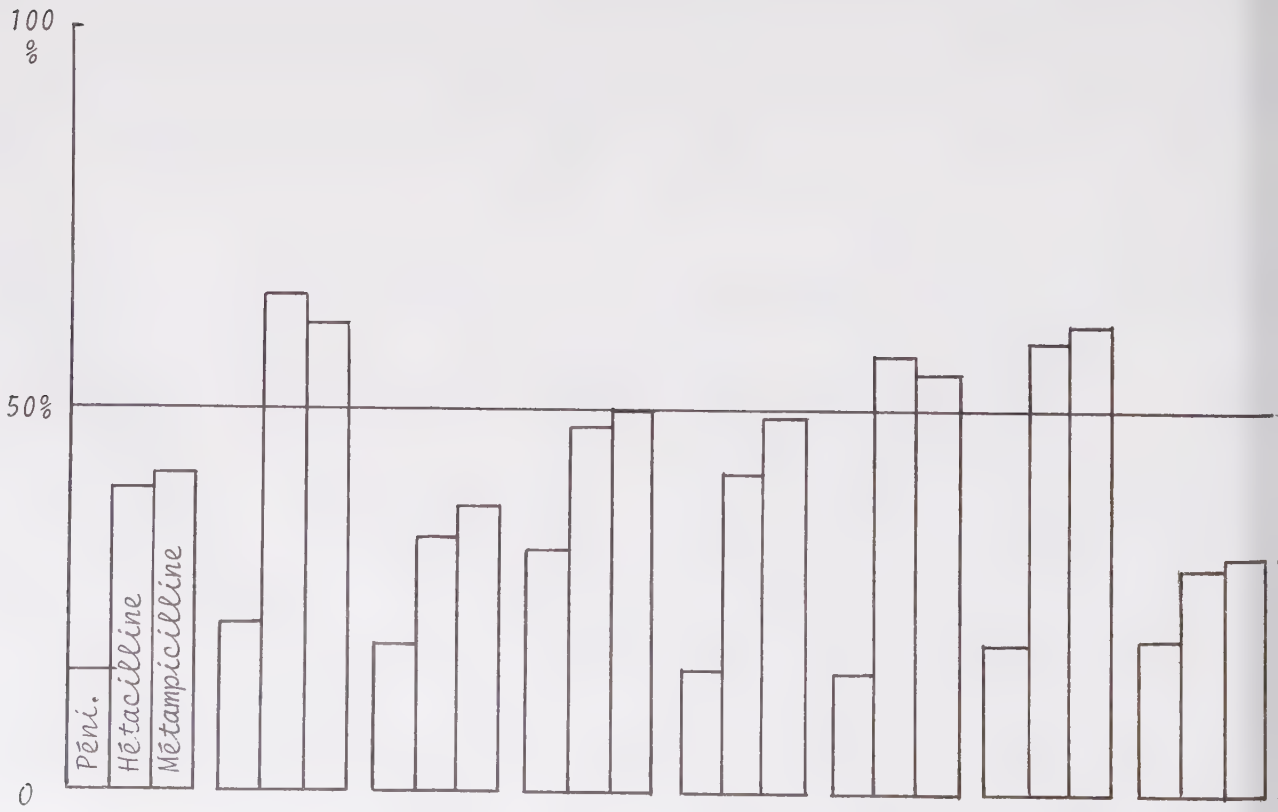

100 %
75%
50%
25%
S K P G
C.C.
T.G.
Trauma.
C.
Trauma.
Neuro-
chirurgie
Déchoc.
Brûlés
Urologie
O.R.L.

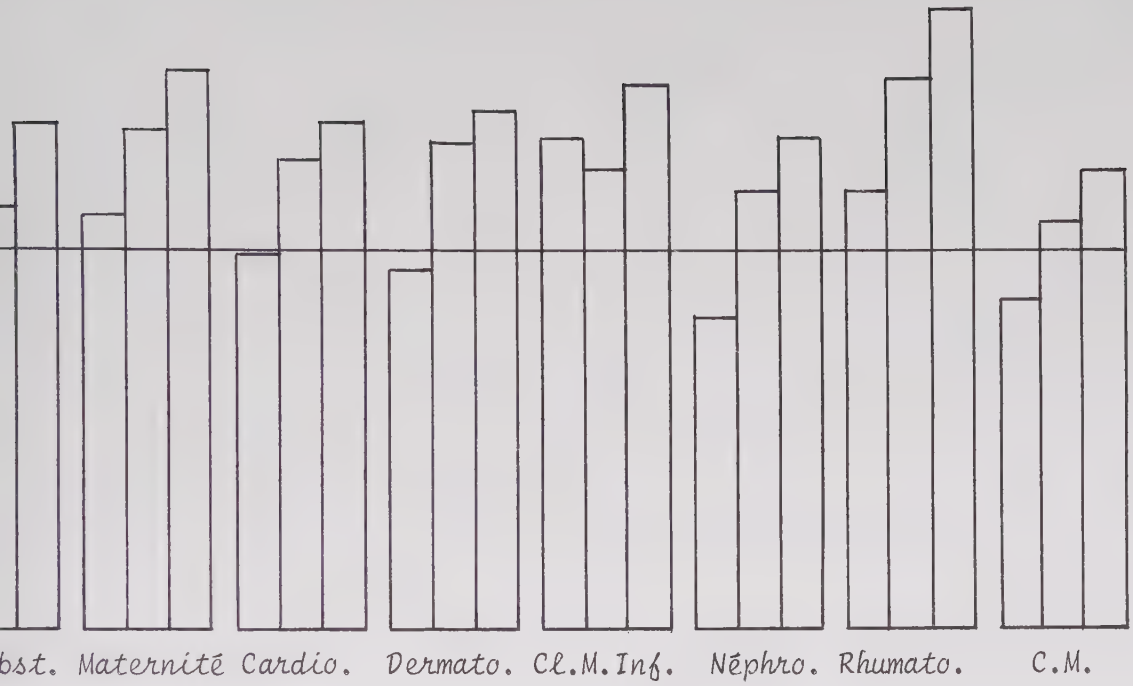

Obstét.
Maternité
Cardio.
Dermato.
Cl. M. infect.
Néphro.
Rhumato.
C. M.

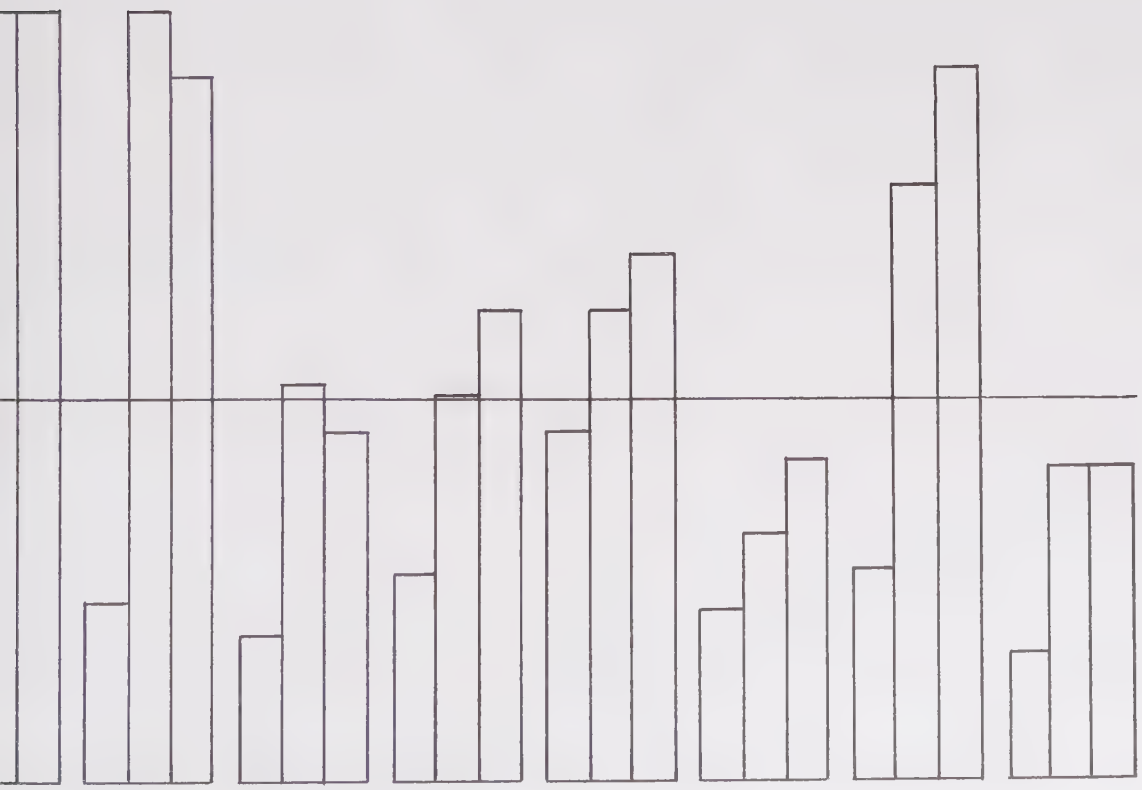

Chloramphénicol
100%
50%
0
Fucidine
100%
50
0
Sulfaméthoxazole - Triméthoprime
100
50
0
Clinique chirurgicale
T.G. traumatologie
Clinique traumatologique
Neuro-chirurgie
Déchocage
Brûlés
Urologie
O.R.L.
Clinique obstétricale
Maternité
Cardiologie
Dermatologie
Clinique Maladies infec.
Néphrologie
Rhumatologie
Clinique médicale


100 %
Tétracyclines
50 %
0
Rifamycines
100 %
50 %
0
Synergystines
100 %
50 %
0
CC
TGI
CT
NC
Dé-choc
Brûlés
Uro.
ORL
c.obs
Mater.
Cardio
Derm.
CMI
Néph.
Rhum.
CM

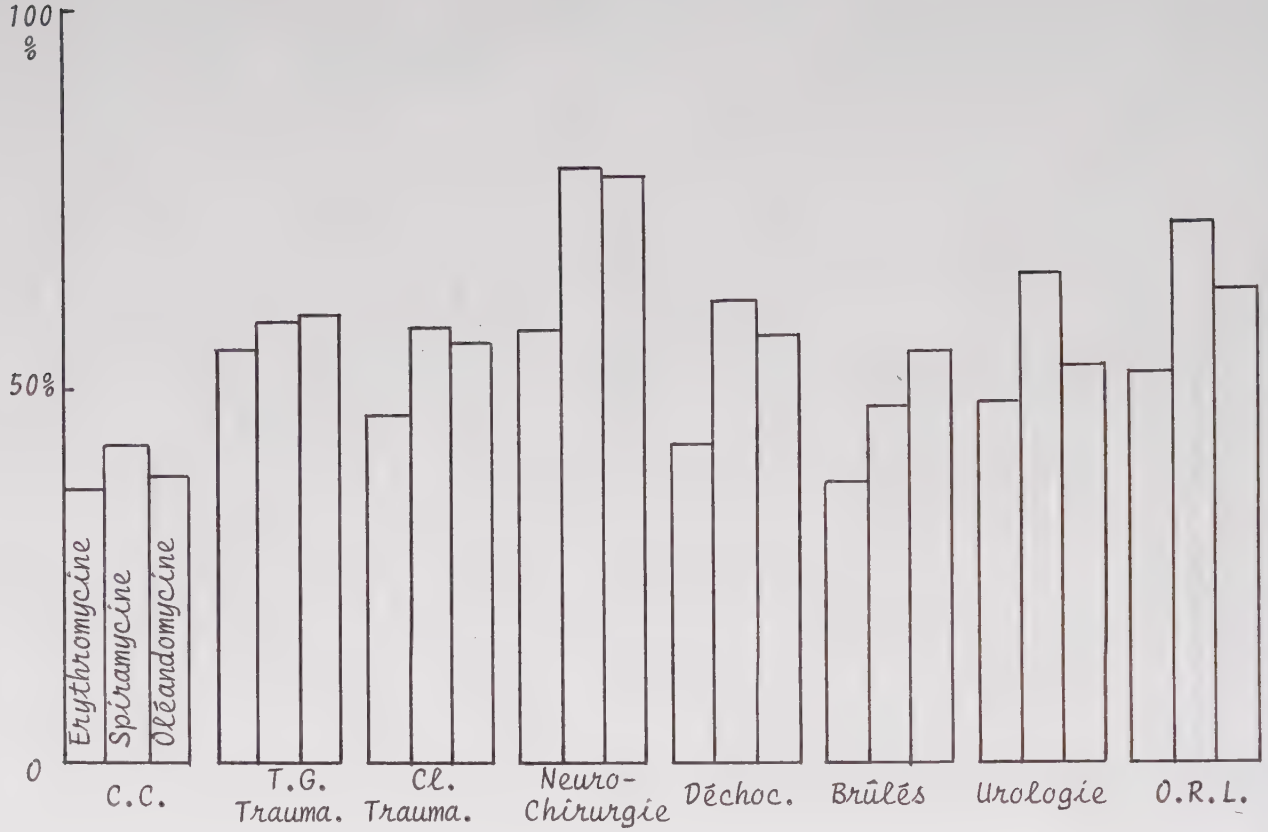

100 %
Pénicillines
50%
0
Ampicilline
Méthicilline
Oxacilline
C.C.
T.G. Trauma.
Cl. Trauma.
Neuro-chirurgie
Déchoc.
Brûlés
Urologie
O.R.L.

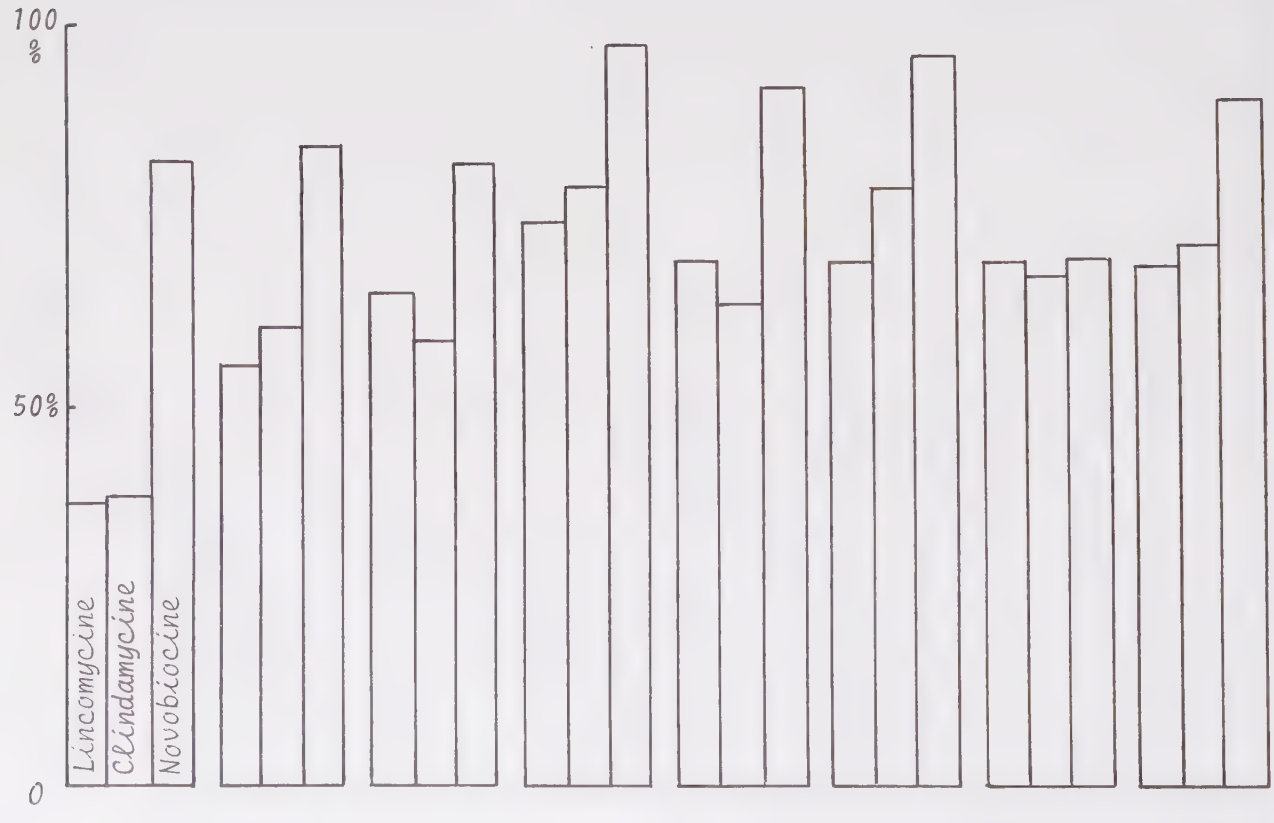

100 %
50%
0
Péni.
Hétacilline
Métampicilline

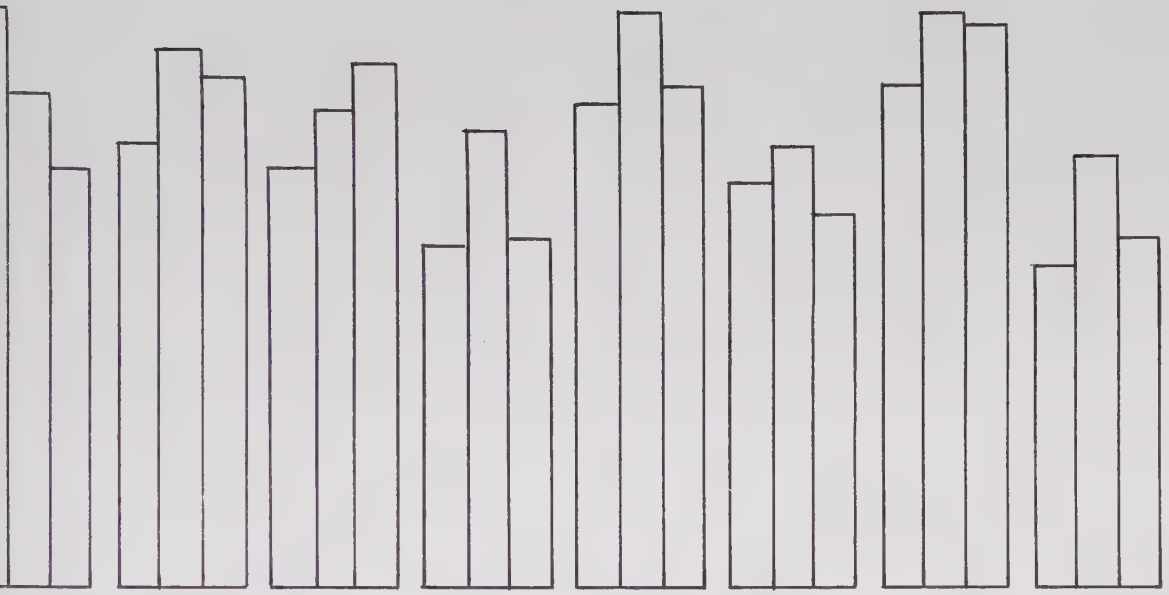

bst.
Maternité
Cardio.
Dermato.
Cℓ.M.Inf.
Néphro.
Rhumato.
C.M.

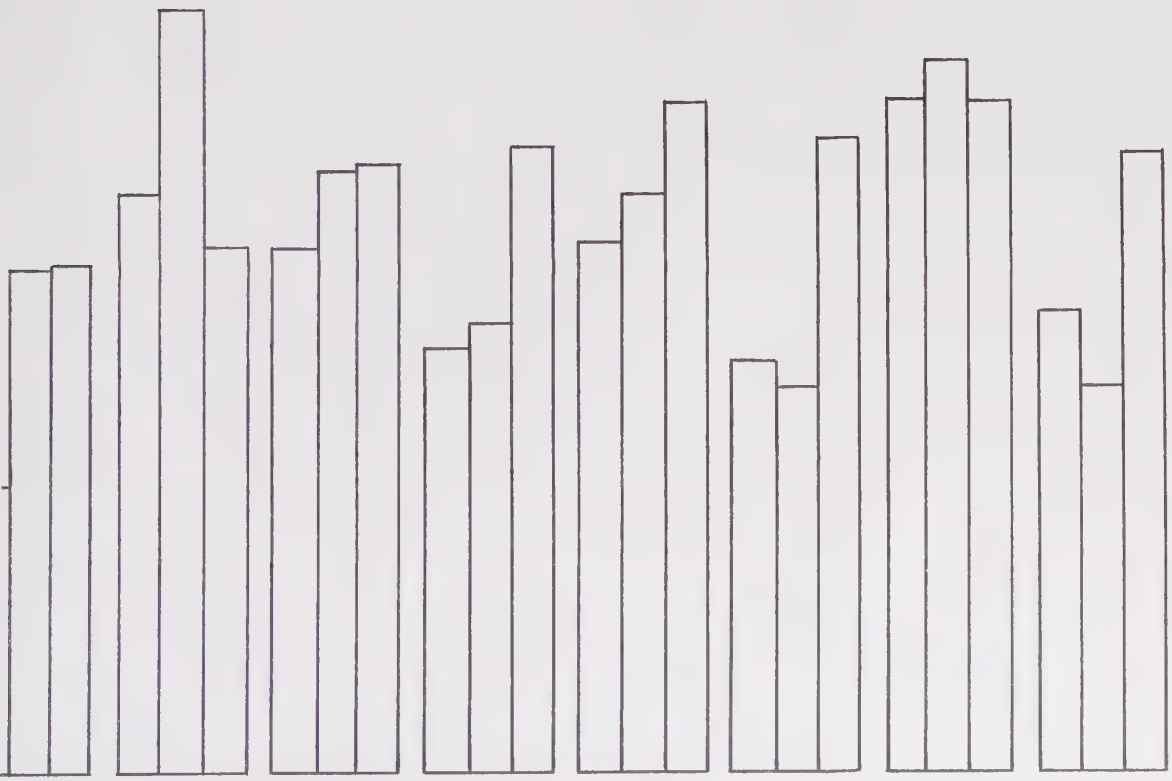


Macrolides et apparentés

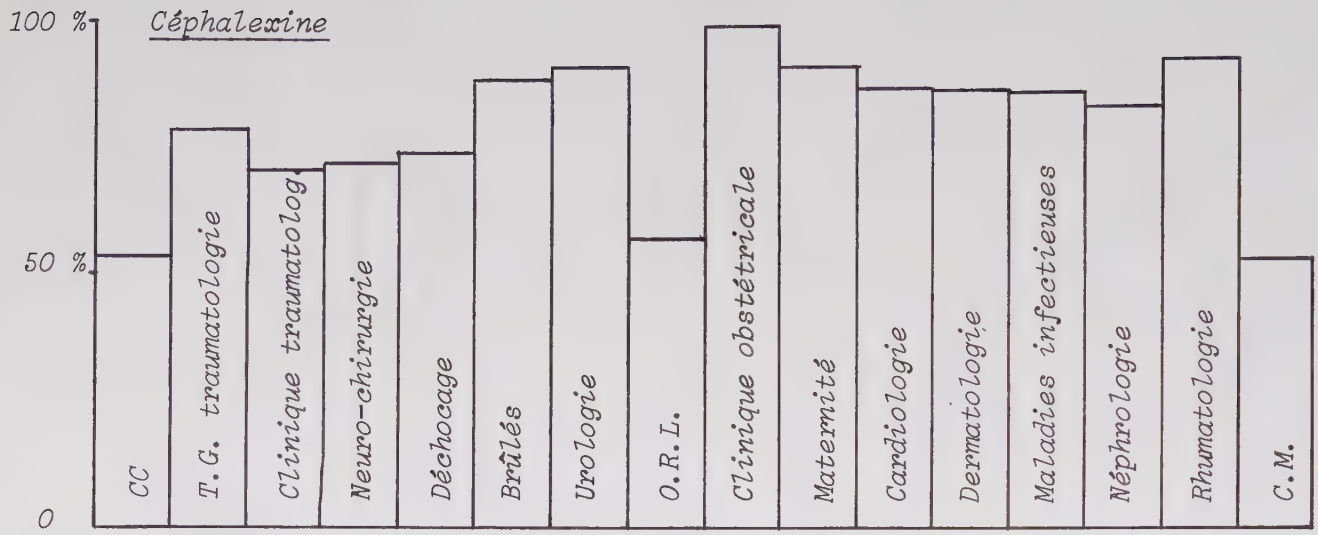


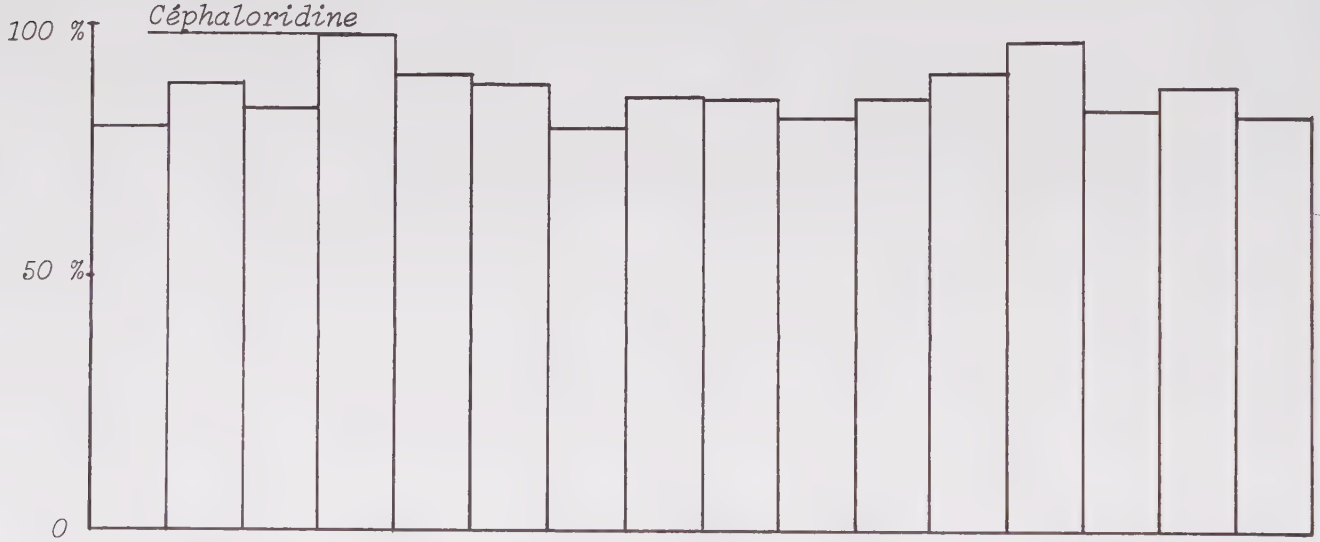


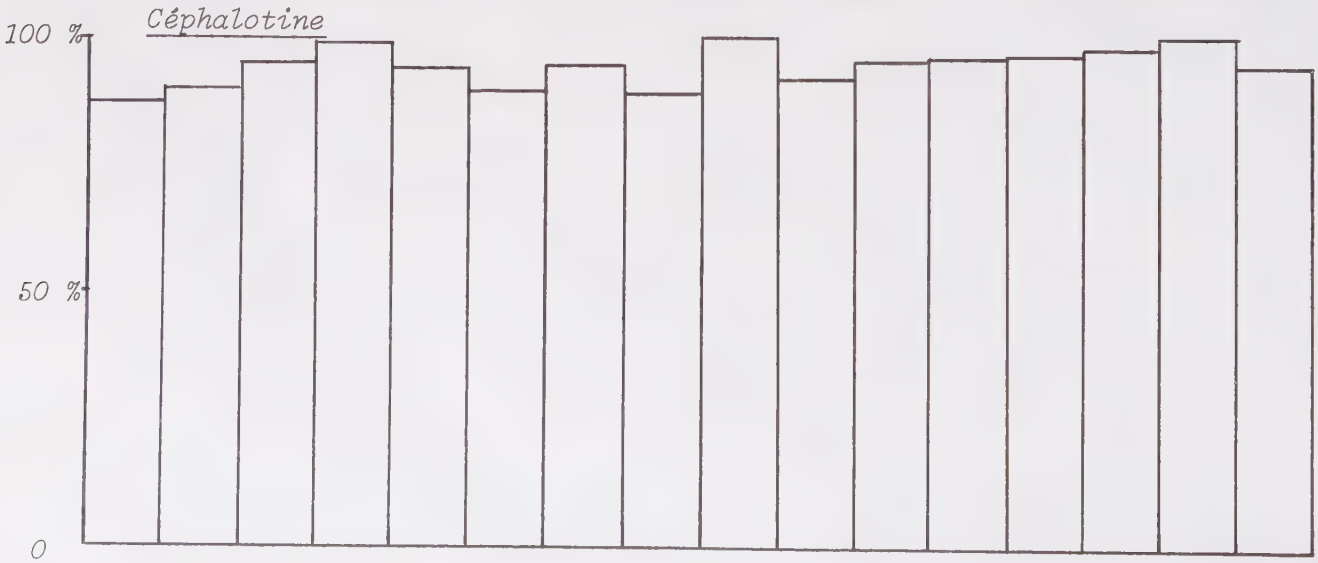

Obst.
Maternité
Cardio.
Dermato.
Cl.M.Inf.
Néphro.
Rhumato.
C.M.



CEPHALOSPORINES







ETUDE DES RESULTATS D'ENSEMBLE.

Il apparaît, sur les histogrammes qu'on obtient à partir des résultats du tableau général, que les services ont, du point de vue de la sensibilité de leurs prélèvements, un comportement qui est loin d'être homogène vis-à-vis des antibiotiques. Cela nous a conduit à adopter une représentation différente des courbes utilisées pour l'étude des résultats par services ; cela permet d'établir par simple lecture de l'histogramme un classement des antibiotiques par ordre de probabilité (car les pourcentages sont en fait dans ce cas de véritables probabilités) de meilleure activité.

On peut cependant à l'intérieur de chaque famille d'antibiotiques, opérer certains recoupements que nous allons tenter de préciser.

1) Cas des Synergistines :

a) Il apparaît que les services où les staphylocoques sont les moins sensibles sont les mêmes :

Il s'agit de la Maternité et de la Clinique Rhumatologique.

b) La similitude pour les services les plus sensibles se limite à un seul service :

La Clinique des Maladies Infectieuses.

c) Pour les autres services :

Les deux antibiotiques ont une activité comparable, avec suprématie de la Virgimycine dans les services d'O.R.L., de Cardiologie et dans la Clinique des Maladies Infectieuses.

Il y a égalité dans T.G. Traumatologie et Clinique Médicale.

La Pristinamycine s'est montrée plus active dans les 11 autres services, mais souvent cet avantage est très faible, ainsi que l'exprime le tableau général des résultats.

d) On peut chercher une vérification statistique de ces faits :

Les valeurs calculées sont les suivantes pour les différents services :

(voir tableau, page suivante)

	n	n'	π	$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
C. Ch.	369	369	94	6	0,000317	0,0178	0,0356	2,71
T.G. Trau.	156	156						0
Cl. Trau.	540	541	97	3	0,00012	0,011	0,022	0,73
Neuro-Ch.	73	73	98	2	0,00055	0,235	0,047	0,37
Déchocage	250	250	98	2	0,000172	0,0131	0,262	0,40
Brûlés	25	24	96	4	0,0032	0,0565	0,113	0,17
Urologie	379	379	95	5	0,00026	0,0161	0,0321	0,06
O.R.L.	145	145	98	2	0,00028	0,017	0,033	1,38
Cl.Obstét.	100	99	99	1	0,000297	0,017	0,034	1,03
Maternité	239	238	89	11	0,000408	0,0202	0,0404	3,40
Cardio.	868	865	94	6	0,000123	0,0111	0,0222	0,44
Dermato.	57	58	95	5	0,00172	0,0414	0,083	3,39
Cl.Mal.Inf.	224	225	99	1	0,000059	0,0077	0,015	0,45
Néphrologie	217	216	97	3	0,00027	0,0164	0,0328	2,32
Rhumato.	88	89	92	8	0,0016	0,041	0,082	2,17
Cl. Méd.	155	154	95	5	0,00056	0,024	0,047	0,03

On a donc deux services où les valeurs obtenues pour 2σ sont supérieures aux valeurs de p-p' : T.G. Traumatologie et Clinique Médicale. Dans tous les autres les valeurs trouvées montrent que les différences observées sont significatives.

2) Novobiocine et Fucidine :

Ils n'appartiennent pas à la même famille, mais leur activité est très souvent très comparable (ainsi qu'on a pu en juger lors de l'étude des prélèvements).

a) Les services les plus résistants aux deux sont :

Clinique Obstétricale, Maternité, Urologie et Clinique Médicale.

b) Les plus sensibles aux deux :

paraissent être la Neuro-Chirurgie surtout, et à un degré moindre le Déchocage.

c) Pour les autres services :

Ces deux antibiotiques se situent à un niveau d'action très honorable (entre 80 et 95 %), avec supériorité à la Novobiocine pour le service des Brûlés, l'O.R.L., la Clinique des Maladies Infectieuses et la Clinique Rhumatologique.

Les prélèvements adressés par les autres services semblent tous plus sensibles à la Fucidine.

d) Du point de vue statistique :

Les valeurs que nous avons obtenues confirment les chiffres observés dans les différents services :

	n	n'	π	1-π	v	σ	2σ	p-p'
Cl. Chirurg.	350	363	83	17	0,00079	0,028	0,056	1,74
T.G. Traumat.	150	156	85	15	0,00167	0,040	0,081	1,89
Cl. Traumat.	507	535	85	15	0,00048	0,022	0,044	4,50
Neuro-Chirurg.	73	71	98	2	0,00057	0,024	0,048	1,33
Déchocage	240	251	89	11	0,00078	0,028	0,056	4
Brûlés	23	25	88	12	0,00437	0,066	0,132	15,65
Urologie	364	371	71	29	0,00112	0,033	0,067	4,36
O.R.L.	130	143	87	13	0,00164	0,040	0,081	5,39
Cl. Obstét.	92	98	72	28	0,00428	0,066	0,013	10,23
Maternité	229	234	71	29	0,00176	0,042	0,084	3,21
Cardiologie	812	854	82	18	0,00036	0,019	0,038	1,63
Dermatologie	56	57	82	18	0,00516	0,072	0,144	0,31
Mal. Infect.	225	223	88	12	0,00098	0,031	0,062	0,11
Néphrologie	207	212	84	16	0,00131	0,036	0,073	2,78
Rhumatologie	79	85	86	14	0,00294	0,054	0,109	2,64
Cl. Médicale	143	152	80	20	0,00217	0,047	0,093	0,81

3) Cas des Pénicillines :

a) On voit tout de suite que deux antibiotiques se distinguent des quatre autres de cette famille :

Il s'agit de la Métampicilline et de l'Hétacilline, dont l'activité est excellente sur les prélèvements envoyés par la Clinique

Obstétricale, la Maternité et à un degré moindre la Clinique Rhumatologique. On doit d'ailleurs remarquer que ces services sont dans l'ensemble les plus sensibles aux autres Pénicillines. La différence réside dans le nombre des souches sensibles. En revanche, ces deux antibiotiques ont une activité très quelconque, voire médiocre (et inférieure à celle de trois sur les quatre autres Pénicillines) sur les prélèvements de : O.R.L., Clinique Traumatologique, Clinique Médicale, Clinique Chirurgicale et Néphrologie.

Pour les autres services, leur activité se situe dans la moyenne de celle des autres Pénicillines, avec une supériorité de l'Hétacilline pour les prélèvements de T.G. Traumatologie, du service des Brûlés, de la Cardiologie, et avantage à la Métampicilline pour tous les autres services.

Cela peut aussi avoir une vérification statistique : dans le but d'alléger notre exposé nous ne rapportons ici que les valeurs obtenues pour les services où les pourcentages d'activité de ces deux antibiotiques ont été les plus voisins.

	n	n'	π	$1-\pi$	v	σ	2σ	p-p'
Cl. Chirurgicale	69	51	40	60	0,00818	0,0905	0,181	1,36
Brûlés	9	7	56	44	0,0625	0,25	0,50	1,59
Urologie	28	22	60	40	0,0195	0,140	0,28	1,62
O.R.L.	23	17	30	70	0,0215	0,147	0,293	1,02
Cl. Obstétricale	3	2						0
Cl. Médicale	15	10						0

Il y a donc deux services où les valeurs de 2σ sont supérieures à celles de p-p'. Dans tous les autres les chiffres indiqués reflètent bien la réalité.

b) Pour les autres Pénicillines :

On a également des points communs :

- Les services les plus résistants sont le Déchocage, la Clinique Chirurgicale et le service des Brûlés (avec de meilleurs résultats pour la Méthicilline et surtout l'Oxacilline).
- Les plus sensibles sont la Clinique Rhumatologique, la Clinique des Maladies Infectieuses et la Maternité (plus que la Clinique Obstétricale).

On observe d'autre part que pour la Pénicilline, la Neuro-Chirurgie se trouve parmi les services les plus sensibles, ce qui est loin d'être le cas pour les autres Pénicillines.

Enfin l'Oxacilline est pour tous les services, la Pénicilline semi-synthétique la plus active, si on la compare à l'Ampicilline et la Méthicilline. Et son activité est supérieure à celle de Métampicilline et Hétacilline, sauf pour la Rhumatologie, la Clinique Obstétricale et la Maternité. On voit donc que son spectre, s'il est assez moyen est cependant ici le plus régulier.

Sur le plan statistique nous avons procédé à une comparaison entre les trois Pénicillines semi-synthétiques : les différences de pourcentages observées étaient toutes largement supérieures aux valeurs de 2σ que nous avons obtenues. Nous ne les reporterons donc pas ici.

4) Les Aminosides :

a) Un antibiotique a une activité constamment inférieure aux autres: la Streptomycine.

b) Le service des Brûlés est le plus résistant pour :

Streptomycine et Kanamycine. La Dermatologie a envoyé des prélèvements qui se sont montrés les plus résistants à Paromomycine et Kanamycine. Pour les autres services on constate des variations qui dépendent des antibiotiques.

c) Services les plus sensibles :

- T.G. Traumatologie se retrouve le plus sensible pour la Streptomycine, la Kanamycine et la Paromomycine, et parmi les plus sensibles à la Gentamycine.

- La Clinique des Maladies Infectieuses envoie les germes les plus sensibles (surtout à la Gentamycine).

- Pour tous les Aminosides (sauf la Streptomycine) la Neuro-Chirurgie a envoyé des prélèvements qui ont montré une bonne sensibilité.

d) Dans tous les services c'est la Gentamycine qui s'est montrée la plus active sur les staphylocoques.

e) Nous avons également procédé à la vérification statistique de ces comparaisons. Ici les écarts des pourcentages rendaient cela presque inutile. Nous n'avons pas reporté les résultats pour ne pas rendre ce chapitre par trop fastidieux.

5) Les Céphalosporines :

a) Pour ce groupe d'antibiotiques, les services les plus résistants sont :

surtout la Clinique Chirurgicale et à un degré moindre l'O.R.L. (sauf pour la Céphaloridine) et la Clinique Médicale (sauf pour la Céphalotine).

b) Les services les plus sensibles :

sont beaucoup plus délicats à dégager car les aspects sont plus hétérogènes ; on peut cependant remarquer que la Rhumatologie est le service le plus sensible à la Céphalexine et à la Céphalotine, et qu'il en est de même pour la Clinique Obstétricale. Pour la Céphaloridine, les services les plus sensibles sont la Neuro-Chirurgie et la Clinique des Maladies Infectieuses.

c) Il faut remarquer :

que les comparaisons entre ces trois antibiotiques sont difficiles, en raison de la date récente de l'introduction de la Céphalexine et de la Céphalotine, ce qu'on retrouve au niveau de l'étude analytique des services.

6) Lincomycine et Clindamycine :

a) Les services qui ont envoyé les prélèvements les plus résistants sont :

la Clinique Chirurgicale, la Clinique Néphrologique et la Clinique Obstétricale (pour la Lincomycine).

b) Ceux qui ont envoyé les plus sensibles sont :

la Clinique Rhumatologique, la Maternité, la Neuro-Chirurgie et à un degré moindre la Clinique des Maladies Infectieuses et le service des Brûlés.

c) Pour les différents services :

ces deux antibiotiques sont tour à tour supérieurs l'un à l'autre:

- La Lincomycine est plus active que la Clindamycine sur les prélèvements venant de la Clinique Traumatologique, du Déchocage, de l'Urologie, de la Clinique Néphrologique et de la Clinique Médicale.

- La Clindamycine lui est supérieure pour les 11 autres services.

7) Les Rifamycines :

a) Il faut d'abord remarquer que la Rifampicine est constamment plus active que la Rifamycine S.V.

b) Du point de vue des services :

- Les plus résistants aux deux sont la Clinique Chirurgicale et T.G. Traumatologie, et à un degré moindre la Clinique Traumatologique.

- On ne peut pas déterminer de service où ces deux antibiotiques présentent ensemble un maximum d'activité : la Rifamycine S.V. est la plus active sur les prélèvements venant de Dermatologie, Neuro-Chirurgie et Clinique des Maladies Infectieuses, alors que la Rifampicine n'a dans ces services qu'une activité modérée. En revanche, la Rifampicine a sa meilleure activité sur le service des Brûlés, la Clinique Obstétricale, la Maternité et la Clinique Médicale, activité qu'on ne retrouve que partiellement pour la Rifamycine S.V., dans le service des Brûlés et la Clinique Médicale.

8°) Les Macrolides :

a) Ici, au contraire, on a une grande identité entre les trois antibiotiques :

Le service le plus résistant est le même pour les trois : il s'agit de la Clinique Chirurgicale. Ensuite la situation est moins nette mais on peut dégager trois services résistants aux trois antibiotiques de façon plus constante que les autres : service des Brûlés, Dermatologie et Clinique Médicale.

- Les services les plus sensibles sont Neuro-Chirurgie, Clinique Rhumatologique (en deuxième position pour les trois antibiotiques), Clinique des Maladies Infectieuses et Maternité.

b) Si on compare globalement les trois antibiotiques macrolides :

On voit que la Spiramycine et l'Oléandomycine se partagent la suprématie de ce groupe, l'avantage étant le plus souvent au premier nommé.

9°) L'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprime :

a) Elle présente d'abord un spectre très homogène :

Comme le montre l'homogénéité des histogrammes.

b) Le service le moins sensible est l'O.R.L. :

Les autres sont très proches les uns des autres et les moins sensibles semblent être encore la Maternité et la Clinique Chirurgicale.

c) Les services les plus sensibles :

Apparaîssent être Rhumatologie, Néphrologie, Dermatologie, Clinique Obstétricale et service des Brûlés.

10) Antibiotiques d'activité moyenne :

a) Les Tétracyclines :

- Les services les plus résistants sont d'abord la Clinique Chirurgicale, et à un degré moindre, Dermatologie, Clinique Médicale et O.R.L.

- Les services où ces antibiotiques agissent le mieux semblent être Rhumatologie, Clinique des Maladies Infectieuses, T.G. Traumatologie et Neuro-Chirurgie.

- La Doxycycline est la plus active sur tous les services, sauf à la Maternité, à la Clinique Obstétricale et à la Clinique Médicale.

b) Le Chloramphénicol :

- Il paraît moins actif sur les prélèvements venant d'Urologie, du Déchocage et de la Clinique Chirurgicale.

- Par contre, ceux qui viennent de Dermatologie, Maternité et service des Brûlés semblent plus sensibles à cet antibiotique.

En conclusion, et malgré la grande diversité des comportements des antibiotiques dans les différents services, on peut essayer de dégager de cette étude quelques lignes de force :

- Le service le plus résistant au plus grand nombre d'antibiotiques est assurément la Clinique Chirurgicale. Ensuite, à un niveau plus faible, on a les prélèvements venant de la Clinique Médicale et de l'O.R.L.
- Les prélèvements expédiés par la Maternité au laboratoire sont apparus plus résistants que ceux de la Clinique Obstétricale, et ont paru en moyenne aussi résistants que ceux de la Dermatologie, du Déchocage et du service des Brûlés (mais l'homogénéité est moins grande).
- A l'opposé, les services dont les staphylocoques ont paru les plus sensibles sont la Clinique des Maladies Infectieuses, la Clinique Rhumatologique et la Neuro-Chirurgie. Il semble cependant, si on examine les différents antibiotiques, que la Maternité a envoyé des staphylocoques qui se sont montrés souvent sensibles à beaucoup d'antibiotiques. On voit donc que selon les antibiotiques les prélèvements de ce service (et d'autres) se trouvent alternativement à un bout ou à un autre de l'échelle des sensibilités.

Chapitre Cinquième

ETUDE ANALYTIQUE DE CHAQUE SERVICE

Nous allons maintenant entreprendre une étude qui pourra paraître fastidieuse, mais qui a été rendue nécessaire d'une part par le grand nombre de souches et d'autre part par le trop grand nombre de cas particuliers que nous avons rencontrés au chapitre précédent.

CLINIQUE CHIRURGICALE.

1) Répartition des prélèvements :

En importance ce service est le quatrième fournisseur du laboratoire, principalement en Pus (260 sur 375 prélèvements), pour lesquels il vient au second rang parmi les services sur les cinq ans, après la Clinique Traumatologique, et avant la Cardiologie.

Par rapport aux autres services son importance n'a cessé de croître pour tous les prélèvements jusqu'en 1970 (et cette évolution a été parallèle à celle des Pus).

En 1971 ce service se situait à la 3ème place après les deux autres services précités avec 88 prélèvements dont 63 Pus, et les prélèvements purulents qu'il a envoyés au laboratoire sur les cinq ans représentent entre le 1/6 et le 1/7 des Pus reçus au total.

Le détail de la répartition des prélèvements peut s'établir comme suit :

(voir tableau page suivante).

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	8	43	66	80	63	260
Urines	1	6	6	18	1	32
Hémocultures	-	5	9	3	5	22
Crachats	-	2	3	2	6	13
Pertes	2	1	1	-	-	4
Coprocultures	-	-	-	1	-	1
L.C.R.	1	2	1	-	-	4
Séreuses	3	9	7	4	12	35
T O T A L	16	69	93	109	88	375

2) Antibiotiques majeurs :

a) Les résultats globaux :

Indiquent que pour ce service 9 antibiotiques sont nettement plus actifs que les autres. D'autre part, ces mêmes résultats donnent pour tous les services un nombre au moins égal d'antibiotiques majeurs, ainsi qu'on pourra en juger dans la suite de ce chapitre. Nous avons donc pensé qu'il pouvait être vain d'étudier d'autres antibiotiques moins actifs, que le clinicien délaissera forcément au profit de ceux dont il attendra les meilleurs résultats. Nous limiterons donc l'étude des antibiotiques dans ce chapitre à celle des antibiotiques majeurs.

Nous nous sommes fixés ici la limite de 75 % de souches sensibles pour définir ces "antibiotiques majeurs". L'étude détaillée du tableau général des résultats montre d'ailleurs qu'il y a, à peu près pour tous les services, un hiatus important entre le dernier des antibiotiques majeurs (activité supérieure à 75 %) et le meilleur des suivants.

b) Dans le cadre de ce service, on peut établir un classement de ces antibiotiques, qui se trouve sur le tableau que nous avons établi.

(Voir tableau, page suivante).

c) Et on peut comparer les activités de ces antibiotiques à leur activité sur l'ensemble des services.

Ceux qui s'écartent le plus de la moyenne des services sont la Céphalotine, la Céphaloridine et le S.T., qui ont une baisse supérieure à 5 %.

Les seuls antibiotiques qui paraïssent ici plus actifs que sur la moyenne des services sont la Fucidine et la Novobiocine, mais les différences sont inférieures à 2 %.

On peut donc conclure que dans ce service, les différents antibiotiques se maintiennent à leur niveau moyen d'activité, celui qui s'en écarte le moins étant la Pristinamycine (- 0,43 %).

	Pus (260)			*Urines (32)*			*Hémocultures (22)*			*Divers (35)*			*TOTAL*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Pristinamycine	257	243	94,55	32	31	96,87	22	22	100	33	33	100	95,12
Virgimycine	257	237	92,21	32	30	93,75	22	22	100	33	30	90,90	92,41
Gentamycine	249	227	91,16	31	30	96,77	22	20	90,90	31	28	90,32	91,33
S.T.	45	42	93,33	-	-	-	3	2	66,66	9	8	88,88	89,06
Céphalotine	53	47	88,67	-	-	-	3	3	100	11	9	81,81	87,23
Fucidine	250	208	83,20	32	29	90,62	21	18	85,71	35	29	82,85	83,74
Novobiocine	243	201	82,71	29	25	86,20	20	15	75	34	28	82,35	82
Céphaloridine	255	201	78,82	32	25	78,12	22	19	86,36	35	29	82,85	79,40
Kanamycine	257	196	76,26	32	20	62,50	22	17	77,27	35	26	74,28	75,26

3) Etude de la sensibilité des principaux prélèvements à ces antibiotiques:

a) Nous allons limiter cette étude à quelques prélèvements dont l'effectif est suffisant pour permettre de tirer des enseignements :

Arbitrairement, nous n'étudierons que les prélèvements qui dépassent le nombre de 30 car souvent le nombre de souches testées est inférieur à l'effectif de ces prélèvements. En dessous de 30 prélèvements, on a donc trop souvent affaire à des échantillons de 5, 6 (ou moins) prélèvements testés, ce qui enlèverait toute signification à cette étude.

b) Ici nous étudierons donc les Pus, les Urines et les Prélèvements divers :

- Les Prélèvements purulents :

On remarque (et on pouvait s'y attendre connaissant la proportion que représentent les Pus dans le service) que le classement des antibiotiques pour les Pus est le même que pour l'ensemble du service : le plus actif est la Pristinamycine, suivie par Virgimycine et Gentamycine.

Si on compare ces Pus à l'ensemble de ceux de l'hôpital, on peut observer plusieurs choses.

Tout d'abord ils apparaissent plus résistants à : Pristinamycine, Virgimycine, Gentamycine, Fucidine, Novobiocine, Céphaloridine et Céphalotine (la plus grande concernant la Céphaloridine : - 6,52 %). Ils sont de sensibilité égale à la moyenne des Pus vis-à-vis du S.T.

Ils apparaîssent plus sensibles que l'ensemble des Pus à la Kanamycine (dans de faibles proportions).

Les différences constatées sont faibles en valeur absolue et n'influent que peu sur la hiérarchie globale de ces antibiotiques. Cependant, il est remarquable que ce soient les antibiotiques les moins actifs parmi les antibiotiques majeurs qui soient les seuls à voir leur activité supérieure à leur moyenne sur l'ensemble des Pus.

- Les Urines :

Le S.T. et la Céphalotine n'ont pas été testés sur les Urines au cours des cinq ans.

Ici l'ordre des antibiotiques se modifie un peu : on observe que la Gentamycine est aussi active sur les staphylocoques urinaires que la Pristinamycine. Ils sont suivis de près par la Virgimycine. La Kanamycine n'a qu'une activité très quelconque sur ces Urines. Si on fait la comparaison avec l'ensemble des Urines, on voit que seuls deux antibiotiques ont ici une activité inférieure à celle qu'ils ont habituellement : la Virgimycine et la Céphaloridine (- 1,08 % et - 1,18 % respectivement).

Tous les autres antibiotiques considérés ont trouvé ici des Urines plus sensibles que la moyenne.

- Les Prélèvements divers :

Ici on doit mettre à part le S.T. qui n'a été testé que sur 9 prélèvements.

Pour les autres antibiotiques, trois seulement ont une activité supérieure à 90 % : Pristinamycine, Virgimycine et Gentamycine, le premier étant actif sur tous les prélèvements.

Le comportement de ces prélèvements est plus discontinu que celui des pus et des urines ; en effet, la moitié des antibiotiques majeurs est

ici plus active que sur l'ensemble des Prélèvements divers (Pristinamycine, Fucidine, Novobiocine et Kanamycine), l'autre moitié étant au-dessous de ses chiffres habituels.

En conclusion, on peut dire qu'au cours des cinq années, ce service s'est situé, globalement et pour les prélèvements et les antibiotiques étudiés, à la moyenne de sensibilité des autres services.

SERVICE T.G. TRAUMATOLOGIE.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service se situe avec 158 prélèvements à la moyenne des services sur les cinq ans.

La majorité des prélèvements qu'il a envoyés sont des pus (110 en 5 ans, avec une recrudescence depuis 1969), mais ceux-ci représentent moins du dixième de l'effectif total des Pus.

Le détail de la répartition est le suivant :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	2	14	35	31	28	110
Urines	1	2	-	1	2	6
Hémocultures	-	-	1	-	-	1
Crachats	-	-	2	-	3	5
Pertes	-	-	-	1	-	1
Coprocultures	-	-	3	1	-	4
Séreuses	-	-	1	3	1	5
Divers	-	8	4	5	9	26
T O T A L	3	24	46	42	43	158

2) Antibiotiques majeurs :

a) Les résultats généraux :

donnent 12 antibiotiques plus actifs que les autres, qu'on retrouvera dans le tableau général du service.

b) Si on compare ces résultats aux résultats d'ensemble de ces antibiotiques :

on observe deux catégories :

- Certains paraissent moins actifs sur les prélèvements de ce service que sur l'ensemble des prélèvements. Il s'agit de la Pristinamycine (- 2,07 %), de la Virgimycine (- 1,34 %), du S.T. (- 1,06 %), de la Céphalotine (- 4,97 %) et de la Rifampicine (- 5,69 %).

- Les autres antibiotiques sont ici au-dessus de leur moyenne générale, avec mention spéciale pour la Paromomycine (+ 11,71 %). Ceux qui sont les plus proches de cette moyenne sont la Gentamycine et la Novobiocine avec des augmentations inférieures à 3 %.

c) On peut remarquer d'autre part :

tous les prélèvements étant confondus, que dans ce service, la Gentamycine passe devant les Synergistines. Le S.T. se maintient à la même place par rapport à la Clinique Chirurgicale. Les autres antibiotiques sont les mêmes, à peu près aux mêmes places. Viennent s'y adjoindre trois antibiotiques d'introduction récente (Paromomycine, Rifampicine et Céphalexine), dont les bons résultats attendent une confirmation qui ne viendra qu'avec le temps.

3) Etude des principaux prélèvements du service :

Il s'agit principalement des Pus (110) et très secondairement des Prélèvements divers (26).

a) Le tableau des sensibilités s'établit comme suit :

(Voir tableau, page suivante).

b) Interprétation de ces résultats :

- A l'intérieur du service, le classement des antibiotiques pour les Pus est le même que pour l'ensemble des Prélèvements, à cela près que la Paromomycine est plus active sur eux que le S.T. Le tableau des Prélèvements divers est moins interprétable en raison de la petitesse des effectifs concernant S.T., Paromomycine, Céphalotine, Rifampicine et Céphalexine. On peut cependant retenir l'excellente action de la Gentamycine ainsi que celle des synergistines et de la Céphaloridine.

- Si on les compare aux résultats d'ensemble :

. Il apparaît que les Pus de T.G. Traumatologie sont plus résistants que la moyenne des Pus à Pristinamycine (- 3,22 %), Virgimycine (- 2,83 %), Novobiocine (- 1,53 %), S.T. (- 2,49 %) et Céphalotine (- 4,50 %).Leur

sensibilité est égale à la moyenne vis-à-vis de Fucidine et Céphalexine. Ils sont plus sensibles que l'ensemble des Pus aux autres antibiotiques cités et le maximum d'écart par rapport aux valeurs moyennes se rencontre pour la Paromomycine (+ 11,47 %) et la Kanamycine (+ 8,05 %).

. En ce qui concerne les prélèvements divers (compte tenu du fait que la faiblesse des effectifs de certains antibiotiques cités plus haut rend les résultats difficilement interprétables), on observe que tous ces prélèvements sont de sensibilité nettement supérieure à la moyenne des Prélèvements divers, sauf dans le cas de la Rifampicine et de la Céphalotine.

	Pus (110)			*Divers (26)*			*Total*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Gentamycine	108	103	95,37	24	24	100	95,42
Pristinamycine	109	101	92,66	25	24	96,00	93,58
Virgimycine	109	101	92,66	25	24	96,00	93,58
S.T.	22	20	90,90	5	5	100	93,55
Paromomycine	27	25	92,59	4	4	100	91,66
Céphalotine	26	23	88,46	7	6	85,71	89,18
Céphaloridine	106	93	87,73	25	23	92,00	88,88
Fucidine	109	95	87,15	26	23	88,46	85,89
Rifampicine	24	21	87,50	7	6	85,71	85,71
Novobiocine	103	88	85,43	25	21	84,00	84
Kanamycine	109	91	83,48	26	22	84,61	82,80
Céphalexine	24	17	70,83	6	6	100	80

En conclusion, ce service qui adresse surtout des prélèvements purulents au laboratoire se révèle être au niveau de sensibilité de la moyenne des services, avec une tendance à une plus grande sensibilité vis-à-vis de certains antibiotiques, notamment par rapport à la Clinique Chirurgicale.

CLINIQUE TRAUMATOLOGIQUE.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service vient au second rang des fournisseurs derrière la Cardiologie, avec 545 prélèvements. Les Pus fournissent la grande majorité de ces prélèvements et ce service se situe largement en tête des autres services pour les Pus (ceux-ci représentent environ le tiers des Pus arrivés au laboratoire sur les 5 ans).

Les prélèvements du service se répartissent comme suit :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	56	86	74	57	75	348
Urines	6	9	1	6	4	26
Hémocultures	2	-	7	12	6	27
Crachats	2	1	6	6	4	19
Pertes	1	1	-	-	-	2
Coprocultures	3	4	4	2	1	14
L.C.R.	6	6	15	11	2	40
Séreuses	2	-	1	1	-	4
Divers	22	21	5	8	9	65
T O T A L	100	128	113	103	101	545

2) Antibiotiques majeurs :

a) A l'intérieur de ce service également, on a 12 antibiotiques qui agissent mieux que tous les autres.

(Voir tableau, page suivante).

b) Par rapport à l'ensemble des services :

On peut distinguer trois groupes parmi ces antibiotiques :

. Certains sont au-dessus de leur moyenne générale (Pristinamycine, Virgimycine, Gentamycine, Fucidine et Paromomycine).

. D'autres semblent moins actifs sur les prélèvements de ce service : Rifampicine, Céphaloridine et Rifamycine.

. Les autres sont à peu près au même niveau (Novobiocine, Kanamycine, Céphalotine et S.T.).

On constate d'autre part que les écarts sont peu importants (au plus, environ 3 %). On peut donc dire que les prélèvements de ce service se situent au niveau de sensibilité de l'ensemble des services.

	Pus (348)			*Urines (26)*			*Hémocultures (27)*			*L.C.R. (40)*			*Divers (65)*			*Total*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Pristinamycine	343	334	97,37	26	26	100	27	27	100	40	40	100	65	63	96,92	97,03
Virgimycine	344	334	97,09	26	26	100	27	27	100	40	40	100	65	60	92,30	96,30
S.T.	57	53	92,98	4	4	100	5	5	100	2	2	100	8	8	100	94,94
Céphalotine	64	60	93,75	5	4	80	6	6	100	2	2	100	8	8	100	94,38
Gentamycine	299	277	92,64	25	21	84	26	24	92,30	35	34	97,14	44	41	93,18	93,66
Rifampicine	64	57	89,06	5	4	80	6	6	100	2	2	100	8	8	100	89,88
Fucidine	343	306	89,21	26	20	76,92	27	25	92,59	40	36	90	61	46	75,40	86,35
Céphaloridine	337	287	85,16	26	17	65,38	27	25	92,59	39	35	89,74	63	46	73,01	83,17
Novobiocine	325	282	86,76	23	18	78,26	24	19	79,16	37	28	75,67	59	46	77,87	81,85
Paromomycine	66	55	83,33	7	6	85,71	8	6	75	3	2	66,66	12	9	75	80,80
Rifamycine	343	280	81,63	26	19	73,07	27	18	66,66	40	31	77,50	64	45	70,31	77,13
Kanamycine	346	267	77,16	26	18	69,23	27	16	59,25	40	31	77,50	64	46	71,87	75,83

3) Etude des principaux prélèvements :

Ici, il s'agit principalement des Pus (348), des Prélèvements divers (65) et des L.C.R. (40).

a) En ce qui concerne les Pus :

- Ils sont plus résistants que l'ensemble des Pus au S.T. (92,98% contre 93,39 %). Mais cet écart est bien faible.

- Leur sensibilité se situe au niveau de celle de l'ensemble des Pus pour Gentamycine et Novobiocine (écarts également très faibles).

- Dans tous les autres cas, les Pus de ce service sont de sensibilité supérieure à celle de l'ensemble des Pus. Mais ces différences n'excèdent pas les alentours de 3 %. On peut donc conclure que les Pus du service (qui représentent la majorité des prélèvements) se situent dans l'ensemble à la moyenne de sensibilité de l'ensemble des Pus, mais à la limite supérieure.

b) Les L.C.R. :

Ici, les effectifs étant beaucoup plus importants, on aura des situations plus tranchées.

- Cinq antibiotiques ont 100 % d'activité :

La Céphalotine, la Rifampicine et le S.T. n'ont été testés que sur deux souches, c'est dire qu'on n'a pas le recul suffisant pour juger réellement de leur activité.

Par contre, Pristinamycine et Virgimycine ont été testés sur l'ensemble des L.C.R. : pour ces deux antibiotiques on voit donc que les L.C.R. de la Clinique Traumatologique sont nettement plus sensibles que la moyenne des L.C.R.

- Parmi les autres :

(mise à part la Paromomycine, testée seulement sur 3 souches dont deux étaient sensibles), les L.C.R. sont apparus plus sensibles que la moyenne des L.C.R. à Gentamycine, Fucidine, et à un degré moindre la Kanamycine.

Ils se sont montrés plus résistants à Novobiocine, Rifamycine, et de sensibilité peu différente vis-à-vis de la Céphaloridine.

c) Les Prélèvements divers :

- Trois antibiotiques ont une activité de 100 % (Céphalotine, Rifampicine et S.T., testés chacun sur 8 prélèvements au lieu de 60 environ comme les autres). On doit donc faire encore les mêmes réserves que précédemment.

- Pour les autres antibiotiques, ces Prélèvements divers sont plus sensibles que la moyenne à Pristinamycine et Gentamycine. Ils sont aux alentours de la moyenne vis-àvis de Virgimycine, Rifamycine,Kanamycine

et Paromomycine (testée sur 12 prélèvements). Ils sont plus résistants aux autres antibiotiques, avec parfois des écarts importants (Céphaloridine : 10,14 % d'écart).

On peut donc conclure que ces Prélèvements divers se situent au-dessous de la moyenne générale de sensibilité de cette catégorie de prélèvements.

NEURO-CHIRURGIE.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service n'envoie de prélèvements que depuis 1970, donc nous n'avons de résultats que depuis deux ans et pour seulement 73 prélèvements; ceux-ci sont représentés pour plus de la moitié par des Crachats. Ce service vient d'ailleurs au 3ème rang pour les Crachats, après le Déchocage et la Cardiologie, mais loin derrière.

Les prélèvements se répartissent comme suit :

	1970	*1971*	*Total*
Pus	2	11	13
Urines	-	1	1
Hémocultures	3	3	6
Crachats	3	36	39
Coprocultures	1	1	2
L.C.R.	-	9	9
Divers	1	2	3
T O T A L	10	63	73

2) Antibiotiques majeurs :

On en compte ici 15 qui agissent mieux que tous les autres. Mais on peut y distinguer deux groupes assez nettement tranchés, car on note un intervalle relativement important entre la Rifamycine et la Paromomycine.

On peut faire plusieurs remarques sur ce classement :

. Il est établi en fonction des résultats obtenus sur deux ans et sur un nombre relativement restreint de prélèvements. Cela peut expliquer les pourcentages élevés que nous obtenons ici.

. D'autre part, l'ordre habituel d'efficacité des antibiotiques n'est pas retrouvé ici : la Céphaloridine et la Fucidine talonnent la Pristinamycine et devancent la Virgimycine et la Gentamycine.

. Enfin on observe l'adjonction aux meilleurs de trois antibiotiques d'activité habituellement moyenne et qui présentent un "pic" d'activité.

On peut donc conclure que les prélèvements de toute nature de la Neuro-Chirurgie se sont montrés plus sensibles que la moyenne des services à un plus grand nombre d'antibiotiques.

3) Etude des principaux prélèvements :

Il ne s'agira ici que des Crachats.

On n'a pas à faire ici de réserves sur les antibiotiques d'introduction récente car le service est lui-même "d'introduction récente" dans cette étude ; les effectifs seront donc les mêmes pour tous les antibiotiques.

Huit antibiotiques sont actifs à 100 % sur les Crachats (Pristinamycine, Céphaloridine, Fucidine, Céphalotine, Gentamycine, Novobiocine, Rifampicine et Rifamycine).

Tous les autres se comportent mieux vis-à-vis des Crachats de ce service que vis-à-vis de ceux des autres services.

Le tableau s'établit comme suit :

	Crachats (39)			*Total*		*Crachats (39)*			*Total*
	T	*S*	%	%		*T*	*S*	%	%
Pristinamycine	39	39	100	98,63	*Rifampicine*	35	35	100	94,91
Céphaloridine	39	39	100	98,61	*Rifamycine SV*	39	39	100	94,44
Fucidine	38	38	100	98,59	*Paromomycine*	30	28	93,33	85,18
Céphalotine	35	35	100	98,33	*Kanamycine*	39	34	87,17	82,19
Virgimycine	39	38	97,43	97,26	*Spiramycine*	39	32	82,05	79,45
Gentamycine	39	39	100	97,26	*Clindamycine*	34	27	79,41	78,94
Novobiocine	39	39	100	97,26	*Oléandomycine*	39	31	79,48	78,08
S.T.	31	29	93,54	96,36					

DECHOCAGE.

1) Répartition des prélèvements :

Cinquième fournisseur du laboratoire avec 253 prélèvements, ce service a surtout envoyé des Crachats ; ceux-ci représentent près de la moitié des prélèvements du service et entre le tiers et le quart de tous les Crachats reçus en cinq ans par le laboratoire. Nous étudierons ensuite les 49 Pus et les 32 Prélèvements divers.

La répartition est la suivante :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	-	7	5	15	22	49
Urines	2	2	-	-	1	5
Hémocultures	1	1	1	4	16	23
Crachats	-	1	16	63	39	119
Pertes	-	-	-	-	1	1
Coprocultures	-	3	-	2	-	5
L.C.R.	4	1	5	1	1	12
Séreuses	1	-	1	2	3	7
Divers	9	13	2	4	4	32
T O T A L	17	28	30	91	87	253

2) Antibiotiques majeurs :

On a 12 antibiotiques d'activité supérieure à 75 %.

(Voir tableau, page suivante).

Si on compare ces résultats à ceux de la moyenne des services, on voit que les prélèvements du Déchocage sont moins sensibles à Céphalotine, Paromomycine, Rifamycine, Rifamycine et Céphalexine ; les différences ne sont cependant pas très importantes (3 % environ pour la Rifamycine).

Leur sensibilité est supérieure à la moyenne vis-à-vis de tous les autres antibiotiques.

On note d'autre part que le S.T. est ici plus actif que les antibiotiques habituellement en tête ; de plus, les trois représentants du groupe des Céphalosporines sont dans ce groupe d'antibiotiques majeurs.

	Crachats (119)			Pus (49)			Divers (32)			Hémocultures (23)			Total
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
S.T.	21	20	95,23	14	14	100	1	1	100	12	12	100	98,11
Pristinamycine	117	114	97,43	48	48	100	32	30	93,75	23	23	100	98,00
Virgimycine	117	114	97,43	48	48	100	32	29	90,62	23	23	100	97,60
Gentamycine	116	112	96,55	49	48	97,95	24	20	83,33	23	22	95,65	95,72
Céphalotine	27	25	92,59	18	18	100	2	1	50	14	13	92,85	93,93
Rifampicine	27	24	88,88	18	17	94,44	2	2	100	14	14	100	93,93
Novobiocine	113	105	92,92	45	43	95,55	31	24	77,41	21	19	90,47	91,25
Céphaloridine	117	110	94,01	48	46	95,83	32	22	68,75	22	22	100	89,55
Fucidine	118	110	93,22	48	47	97,91	32	20	62,50	23	18	78,26	87,25
Paromomycine	23	20	86,95	17	13	76,47	1	-	-	15	12	80	78,68
Rifamycine	115	87	75,65	47	39	82,97	29	20	68,96	23	20	86,95	77,04
Céphalexine	28	20	71,42	18	8	44,44	2	-	-	14	12	85,71	75,43

3) Etude des principaux prélèvements :

a) En ce qui concerne les Crachats :

Ils sont de sensibilité égale ou supérieure à la moyenne des Crachats pour tous les antibiotiques sauf les Rifamycines et surtout la Rifampicine.

La Pristinamycine et la Virgimycine se sont montrés les plus actifs sur eux, devant la Gentamycine et le S.T.

b) Les Pus :

Certains antibiotiques ont 100 % d'activité sur eux : S.T. (14 souches testées sur 49), Pristinamycine, Virgimycine et Céphalotine (18). Tous les autres (sauf Paromomycine et Céphalexine, testées sur 17 et 18

souches) ont une activité égale ou nettement supérieure à celle qu'ils ont sur la moyenne des Pus. Les plus actifs de ce groupe ont été Gentamycine et Fucidine.

c) Les Prélèvements Divers :

Ici on doit d'abord mettre à part les antibiotiques qui n'ont été testés que sur un ou deux prélèvements (S.T., Céphalotine, Céphalexine, Rifampicine et Paromomycine).

Parmi les autres, au contraire des autres prélèvements du service, tous les Prélèvements divers se sont montrés plus résistants que la moyenne de leur catégorie, et ceci parfois dans des proportions assez importantes.

Les antibiotiques les plus actifs de ce groupe demeurent cependant Pristinamycine et Virgimycine.

SERVICE DES BRULES.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service n'a envoyé au total que 25 prélèvements dont 14 pus.

La répartition est la suivante :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	-	5	3	1	5	14
Urines	-	-	-	-	1	1
Hémocultures	-	-	1	-	2	3
Crachats	-	-	-	-	1	1
Coprocultures	-	-	-	1	-	1
Divers	2	2	-	-	1	5
T O T A L	2	7	4	2	10	25

2) Antibiotiques majeurs :

Quinze antibiotiques ont paru agir mieux que les autres (mais il faut tenir compte de la faiblesse des effectifs).

Il s'agit de l'association S.T., de la Rifampicine, de la Pristinamycine, la Virgimycine, la Novobiocine, la Rifamycine S.V., la Gentamycine, la Paromomycine, la Céphalotine, la Céphalexine, la Céphaloridine, la Fucidine, la Clindamycine, l'Oxacilline et le Chloramphénicol.

On voit donc qu'ici tous les antibiotiques (parmi lesquels l'Oxacilline et le Chloramphénicol viennent se mêler aux meilleurs) ont une activité supérieure à celle qu'ils ont sur l'ensemble des services, à l'exception de la Gentamycine, de la Fucidine et surtout de la Céphalotine (- 5,27 %).

Le principal prélèvement est représenté par les Pus (il y en a 14) ; ils apparaîssent plus sensibles que la moyenne des Pus, mais les résultats étant fort peu significatifs, nous ne reproduirons pas ici le tableau récapitulatif de leurs sensibilités.

SERVICE UROLOGIE.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service est le troisième fournisseur du laboratoire avec 384 prélèvements qui sont naturellement constitués en grande majorité d'Urines (333 sur 384).

Ce service est d'ailleurs le plus important fournisseur de l'hôpital en Urines (plus de la moitié des Urines reçues en cinq ans).

La répartition se fait comme suit :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	3	4	1	4	10	22
Urines	78	120	60	47	28	333
Hémocultures	1	2	5	1	3	12
Crachats	2	-	-	-	-	2
Pertes	-	2	-	1	-	3
Coprocultures	-	-	-	-	2	2
L.C.R.	1	-	1	2	-	4
Séreuses	1	-	-	-	1	2
Divers	-	1	-	3	-	4
T O T A L	86	129	67	58	44	384

On peut faire ici une remarque sur l'évolution particulière du nombre des prélèvements au fil des années : après un pic en 1968 (129 prélèvements dont 120 Urines) on constate une baisse presque régulière chaque année de ce nombre (et cette baisse est bien sûr parallèle à celle des Urines

2) Antibiotiques majeurs :

a) Le tableau général des résultats donne 10 antibiotiques majeurs.

b) Comparaison à l'ensemble des services :

- Un seul antibiotique a une moyenne d'action supérieure à celle qu'il a sur la moyenne des services : la Céphalexine (+ 15,33 %), qui n'a été testée que sur un nombre de souches restreint.

- Trois antibiotiques ont une activité voisine de leur moyenne sur l'ensemble des services : Virgimycine, Rifamycine et Céphalotine (avec la même réserve que pour la Céphalexine).

- Tous les autres antibiotiques ont trouvé ici des prélèvements plus résistants que d'habitude. L'écart le plus important concerne la Céphaloridine (- 5,12 %).

3) Etude des principaux prélèvements :

a) Le tableau des sensibilités s'établit comme suit :

	Pus (22)			*Urines (333)*			*Total*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Pristinamycine	22	22	100	328	310	94,51	94,98
Virgimycine	22	22	100	328	309	94,20	94,72
Céphalotine	9	7	77,77	22	22	100	94,28
S.T.	7	6	85,71	14	13	92,85	92,00
Céphalexine	9	7	77,77	20	20	100	90,90
Gentamycine	20	19	95,00	264	236	89,39	90,25
Rifampicine	9	8	88,88	20	17	85,03	87,87
Rifamycine	22	18	81,81	325	260	80,00	80,05
Céphaloridine	22	17	77,77	321	252	78,50	79,83
Paromomycine	8	8	100	48	35	72,91	77,04

b) En ce qui concerne les Urines :

- On doit mettre à part la Céphalotine et la Céphalexine, actifs à 100 % et testés sur 22 et 20 souches seulement (quoiqu'on ait là un résultat déjà significatif si on observe que la Rifampicine a également été testée sur 20 souches et enregistre une baisse de 6,75 % par rapport à la moyenne des Urines, baisse la plus importante parmi les antibiotiques majeurs de ce service).

- Mis à part ces cas, la Pristinamycine et la Virgimycine sont les antibiotiques nettement les plus actifs sur les staphylocoques urinaires. Ils sont les seuls avec la Paromomycine à conserver une activité comparable à celle qu'ils ont sur la moyenne des Urines.

- Tous les autres antibiotiques ont trouvé ici des Urines plus résistantes qu'à l'ordinaire ; cependant, sauf pour la Rifampicine, les écarts n'excèdent pas 3 %.

c) Pour les Pus :

Nous nous bornerons à remarquer que Pristinamycine, Virgimycine, Gentamycine et Rifamycine sont plus actives que sur la moyenne des Pus.

d) Les Hémocultures :

Ont donné des souches plus sensibles que la moyenne des Hémocultures (ou de sensibilité voisine) sauf en ce qui concerne la Rifamycine et la Céphaloridine (avec un écart très faible cependant).

SERVICE O.R.L.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service en a envoyé relativement peu et nous n'étudierons en détail que les Pus (77 sur 145, soit plus de la moitié des prélèvements du service). Mais ceux-ci ne représentent qu'une petite partie des 1301 Pus que le laboratoire a reçus au total.

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	17	16	10	23	11	77
Urines	1	-	-	1	-	2
Hémocultures	1	3	1	-	1	6
Crachats	1	-	4	6	13	24
Coprocultures	6	1	2	1	-	4
L.C.R.	-	1	2	1	-	4
Séreuses	-	-	1	-	-	1
Divers	5	4	5	3	2	19
T O T A L	86	129	67	58	44	145

2) Antibiotiques majeurs :

Ils sont ici au nombre de 12 :

	Pus (77)			*Crachats (24)*			*Divers (19)*			*Total*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Virgimycine	77	76	98,70	24	24	100	19	18	94,73	98,62
Pristinamycine	77	76	98,70	24	24	100	19	17	89,47	97,24
Rifampicine	9	9	100	13	12	92,30	2	2	100	96,15
Gentamycine	62	59	95,16	23	20	86,95	15	12	80	91,45
Novobiocine	68	64	94,11	24	23	95,85	17	15	88,23	90,00
Céphalotine	9	8	88,88	13	13	100	2	1	50	88,46
Paromomycine	11	10	90,90	13	12	92,30	3	2	66,66	86,20
Céphaloridine	76	62	81,58	24	22	91,66	17	14	82,35	85,91
Fucidine	77	64	83,12	23	21	91,31	18	15	83,34	84,62
S.T.	7	5	71,42	11	10	90,90	2	2	100	80,95
Rifamycine	75	61	81,33	24	18	75	18	16	88,88	80,85
Kanamycine	77	55	71,43	24	21	87,50	19	15	78,94	75,86

On peut faire plusieurs remarques :

- Les prélèvements d'O.R.L. ont paru plus résistants à la Céphalotine et surtout au S.T. (le plus grand écart : 13,64 %).
- Ils se sont montrés plus sensibles que la moyenne des services à la Paromomycine, à la Rifampicine, à la Virgimycine (qui se montre ici plus active que la Pristinamycine) et à la Fucidine, ainsi qu'à la Novobiocine.
- Pour tous les autres antibiotiques envisagés, ils se sont comportés de façon similaire à l'ensemble des services.

Ainsi, compte tenu des chiffres extrêmes, il semble que ce service se situe à la moyenne des autres services, avec une tendance à une plus grande sensibilité de ses prélèvements.

3) Etude des principaux prélèvements (Pus) :

Un antibiotique est actif à 100 % sur ces Pus : la Rifampicine (testée sur 9 prélèvements purulents).

Sont plus actifs que sur la moyenne des Pus, dans l'ordre : la Virgimycine, la Pristinamycine (qui ont la même activité), la Gentamycine, la Novobiocine, la Paromomycine et la Rifamycine ; la Paromomycine réalise le plus grand écart avec les valeurs moyennes, mais elle n'a été testée que sur 11 prélèvements.

Les Céphalosporines (Céphaloridine et Céphalotine, testée sur 9 prélèvements), la Kanamycine, le S.T. (7 prélèvements testés) et la Fucidine se sont montrés moins à beaucoup moins actifs que d'ordinaire.

CLINIQUE OBSTETRICALE.

1) Répartition des prélèvements :

Les prélèvements de ce service sont peu nombreux (101 sur 5 ans) et l'évolution semble être la même qu'en Urologie : l'année 1968 représente un maximum dans les envois, qui ont diminué depuis.

Les Pertes sont, bien sûr, majoritaires (environ 70 % du service) et représentent près du tiers des Pertes reçues par le laboratoire sur les cinq ans.

Les différents prélèvements se répartissent comme suit :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	4	1	-	1	1	7
Urines	-	-	-	-	1	1
Hémocultures	2	4	-	1	2	9
Crachats	2	2	1	1	-	6
Pertes	6	29	27	5	2	69
Coprocultures	1	3	1	-	-	5
L.C.R.	-	1	-	1	-	2
Divers	1	-	-	-	1	2
T O T A L	16	40	29	9	7	101

2) Antibiotiques majeurs :

a) Les résultats généraux donnent 14 antibiotiques actifs sur plus de 75 % des staphylocoques du service.

b) On peut faire plusieurs remarques :

- On a parmi ces antibiotiques majeurs deux groupes nettement séparés par une marge de 12,5 % qui se situe entre la Virgimycine et la Céphaloridine.

- D'autre part on constate ici l'apparition parmi les meilleurs antibiotiques de deux Pénicillines (Métampicilline et Hétacilline) et d'un Macrolide parmi les antibiotiques moins actifs (l'Erythromycine).Ce service est avec la Maternité le seul cas où des Pénicillines atteignent 90 % ou plus d'activité.

- Si on compare ces résultats à la moyenne des services, on observe que les antibiotiques classés en tête ont tous une activité supérieure à leur activité habituelle, la Céphaloridine comprise. Il faut joindre à ce groupe l'Erythromycine, qui a un écart de 25 % avec son activité moyenne.

- Sont moins actifs qu'ailleurs : Gentamycine, Rifamycine, Paromomycine et Fucidine, mais les écarts sont relativement faibles.

3) Etude de la sensibilité des Pertes :

	Souches testées	*Souches sensibles*	*%*	*Total*
Rifampicine	-	-	-	100
Métampicilline	-	-	-	100
Hétacilline	-	-	-	100
Céphalotine	1	1	100	100
Céphalexine	-	-	-	100
S. T.	-	-	-	100
Pristinamycine	68	67	98,52	99
Virgimycine	68	67	98,52	97,97
Céphaloridine	65	56	86,16	85,41
Gentamycine	63	49	77,77	83,75
Rifamycine	66	52	78,78	78,57
Paromomycine	6	5	83,33	77,77
Fucidine	68	55	80,88	76,53
Erythromycine	67	32	47,76	75,75

a) On voit d'abord que 5 antibiotiques n'ont pas été testés du tout sur ces prélèvements (Rifampicine, Métampicilline, Hétacilline, Céphalexine et S.T.), alors qu'on n'a testé la Céphalotine que sur une Perte et la Paromomycine que sur 6 Pertes.

Leur pourcentage élevé d'activité dans ce service rendrait donc compte de leur activité sur les staphylocoques des autres prélèvements : 7 Pus, 1 Urine, 9 Hémocultures, 6 Crachats, 5 Coprocultures, 2 L.C.R. et 2 Prélèvements divers.

Ceci paraît être dû en grande partie au fait que les femmes hébergées par la Clinique Obstétricale (et on peut faire la même remarque pour la Maternité) ne séjournent pas très longtemps dans le service et que les staphylocoques non spécifiques qu'on y traite sont des staphylocoques "importés" et non des staphylocoques proprement "hospitaliers" ayant déjà fait l'expérience du traitement antibiotique. Ils ont donc en principe les plus grandes chances d'être sensibles à des antibiotiques à large spectre, alors que nous avions fait remarquer que les staphylocoques isolés des Pertes semblent moins sensibles à beaucoup d'antibiotiques.

b) Parmi les autres antibiotiques :

. On peut faire la même remarque que précédemment à propos de l'Erythromycine, dont l'activité dans le service est de 75,75 % alors qu'elle ne s'est montrée active que sur 47,46 % des Pertes.

. Les antibiotiques les plus efficaces ont été la Pristinamycine et la Virgimycine, qui se sont montrées plus actives ici que sur la moyenne des Pertes de Pellegrin (tout en trouvant ici les prélèvements les plus résistants).

. Le seul antibiotique à voir son activité baisser ici a été la Gentamycine.

En conclusion, la Clinique Obstétricale a fourni des Pertes (et de façon générale des prélèvements) plus sensibles que la moyenne des services à ces antibiotiques à l'exception de la Gentamycine. Cela apparaissait d'ailleurs déjà sur les courbes établies à partir des résultats globaux.

MATERNITE.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service se situe dans les meilleurs fournisseurs du laboratoire, avec la même évolution dans le temps que la Clinique Obstétricale (maximum des envois en 1968 et décroissance depuis).

Les Pertes sont, ici aussi, majoritaires (plus de la moitié des prélèvements adressés) et représentent également plus de la moitié des Pertes reçues par le laboratoire sur les cinq ans.

On constate cependant une plus grande diversité dans la nature des prélèvements et nous étudierons également les Prélèvements divers.

La répartition est la suivante :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	-	9	4	5	7	25
Urines	-	-	-	-	1	1
Hémocultures	5	3	2	-	5	15
Pertes	56	50	17	4	3	130
Coprocultures	5	1	2	-	-	8
L.C.R.	3	1	2	-	-	6
Séreuses	2	12	-	-	-	14
Divers	15	30	1	1	-	47
T O T A L	86	106	28	10	16	246

2) Antibiotiques majeurs :

a) On a ici aussi 14 antibiotiques actifs à plus de 75 % :

(Voir tableau, page suivante).

On voit réapparaître ici aussi les deux Pénicillines déjà nommées pour la Clinique Obstétricale ; de plus, aux antibiotiques majeurs de ce service viennent également s'ajouter la Clindamycine, qui égale les meilleurs, et la Lincomycine, en dernière position.

De façon globale les prélèvements de la Maternité ont paru plus sensibles que la moyenne à Clindamycine, Rifampicine, Hétacilline, Métampicilline, Céphalexine et Lincomycine (+ 13,76 %).

Ils se sont montrés plus résistants aux neuf autres antibiotiques, avec des variations relativement importantes dont la plus marquée concerne la Virgimycine (- 7,53 %).

	Pus (25)			Pertes (130)			Divers (47)			Total
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Clindamycine	2	2	100	2	2	100	-	-	-	100
Rifampicine	4	4	100	2	2	100	-	-	-	100
Hétacilline	2	2	100	1	1	100	-	-	-	100
Métampicilline	4	3	75	3	3	100	-	-	-	91,66
Céphalotine	4	3	75	2	2	100	-	-	-	90,90
Céphalexine	4	3	75	2	2	100	-	-	-	90,90
Pristinamycine	25	25	100	127	111	87,40	43	38	88,37	90,79
S. T.	4	3	75	2	2	100	-	-	-	88,89
Gentamycine	25	24	96	79	68	86,07	32	28	87,50	88,62
Virgimycine	25	24	96	126	105	83,33	43	37	86,04	87,39
Céphaloridine	24	23	95,85	123	94	76,42	44	34	77,28	81,97
Rifamycine	22	22	100	128	94	73,44	45	31	68,88	78,48
Paromomycine	7	6	85,71	9	6	66,66	4	3	75	76,92
Lincomycine	14	11	78,57	16	10	62,50	2	2	100	76,19

3) Etude des principaux prélèvements du service :

a) En ce qui concerne les Pertes :

- Le petit nombre de prélèvements testés avec les antibiotiques majeurs de ce service (et leur activité à 100 %) laisse supposer, comme pour la Clinique Obstétricale, qu'ils doivent leur place en tête dans ce service à leur activité sur les autres prélèvements.

- Parmi les autres antibiotiques, seuls la Gentamycine (au contraire de ce qui se passe pour la Clinique Obstétricale) et la Lincomycine (testée sur seulement 16 Pertes) ont une activité supérieure à ce qu'elle est sur la moyenne des Pertes.

La Rifamycine a une activité égale à celle qu'elle a sur la moyenne des Pertes contenant du staphylocoque.

- En revanche, la Pristinamycine, la Virgimycine, la Céphaloridine et la Paromomycine (6 Pertes sensibles sur 9) enregistrent ici une baisse par rapport aux chiffres moyens.

On constate donc ici une absolue différence de comportement des Pertes entre la Clinique Obstétricale et la Maternité.

b) Les Prélèvements "Divers" :

- Sept antibiotiques n'ont pas été testés : il s'agit de la Clindamycine, de la Rifampicine, de la Métampicilline et de l'Hétacilline, de la Céphalotine, de la Céphalexine et du S.T.

La Lincomycine n'a été testée que sur deux prélèvements qui se sont d'ailleurs avérés sensibles.

- Pour les autres antibiotiques tous ces Prélèvements se sont montrés de sensibilité égale (pour la Paromomycine, testée sur 4 souches) ou inférieure à la moyenne des Prélèvements divers, les plus actifs étant la Pristinamycine, la Gentamycine et la Virgimycine.

Dans l'ensemble, et si on tient compte des effectifs de chaque antibiotique, on peut dire que la Maternité a adressé au laboratoire des prélèvements plus résistants que la moyenne aux antibiotiques utilisés depuis longtemps. En ce qui concerne les antibiotiques plus récents, nous ne pouvons pas encore tirer de conclusion.

CARDIOLOGIE.

1) Répartition des prélèvements :

Le service de Cardiologie est le premier fournisseur du laboratoire avec 883 prélèvements pour cinq ans, soit entre le quart et le cinquième du total des prélèvements. Ici aussi, on constate au fil des années une diminution dans les envois depuis 1968.

La répartition s'établit comme suit :

(Voir tableau, page suivante).

On voit donc que les prélèvements les plus nombreux sont les Hémocultures (244 soit entre le tiers et la moitié des Hémocultures totales et autant que tous les prélèvements de la Maternité), les Pus (222 soit le sixième des Pus totaux), les Urines (le sixième des Urines totales), les

prélèvements "Divers" (le quart du total), les Crachats (quart du total) et les Coprocultures (40 % du total).

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	73	47	44	37	21	222
Urines	28	28	23	26	11	116
Hémocultures	38	56	83	37	30	244
Crachats	26	30	26	10	6	98
Pertes	1	1	1	2	-	5
Coprocultures	25	21	16	9	8	79
L.C.R.	1	4	-	1	-	6
Séreuses	2	3	2	1	-	8
Divers	16	44	17	20	8	105
T O T A L	210	234	212	143	84	883

2) Les résultats généraux donnent 14 antibiotiques majeurs :

Parmi ceux-ci on trouve les deux Rifamycines, les trois Céphalosporines, les deux synergistines, trois Aminosides qu'on a déjà rencontrés dans les autres services. On n'a donc pas ici d'antibiotique qui trouve ici son activité "de pointe" comme les Pénicillines dans les services de Gynécologie-Obstétrique, par exemple.

(Voir tableau, page suivante).

On pourrait ici aussi séparer ces antibiotiques en deux groupes selon leur activité : on a en effet six antibiotiques actifs à plus de 90 % et une différence assez importante entre le S.T. et la Céphalexine.

Si on compare ces résultats à ceux de l'ensemble des services, on a alors trois catégories d'antibiotiques :

. Ceux qui ont une activité supérieure à celle qu'ils ont d'ordinaire : Rifamycine, Rifampicine, Céphalexine, Céphaloridine, Paromomycine et Clindamycine (le plus gros écart : + 13,80 %).

. Ceux qui se situent au même niveau par rapport à la moyenne : Céphalotine, Virgimycine, Fucidine et Novobiocine.

. Tous les autres ont trouvé ici des prélèvements plus résistants que la moyenne des services : Pristinamycine, Gentamycine, S.T.

	Pus (222)			*Urines (116)*			*Hémocultures (244)*			*Crachats (98)*			*Coproculturés (79)*			*Divers (105)*			*Total*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Rifampicine	15	15	100	8	7	87,50	18	18	100	5	5	100	7	7	100	3	3	100	98,21
Céphalotine	17	17	100	8	6	75	17	17	100	6	5	83,33	7	7	100	3	3	100	94,82
Virgimycine	217	206	94,93	112	102	91,07	238	232	97,47	96	88	91,66	79	76	96,20	104	96	92,30	94,56
Pristinamycine	219	204	93,15	112	103	91,96	239	232	97;07	96	90	93,75	79	73	92,40	104	97	93,26	94,12
Gentamycine	158	146	92,40	90	84	93,33	209	196	93,77	73	62	84,93	59	54	91,52	89	80	89,88	91,49
S. T.	12	11	91,66	5	4	80	16	15	93,75	3	3	100	4	3	75	2	2	100	90,48
Céphalexine	14	13	92,85	7	4	57,14	17	15	88,23	5	5	100	7	6	85,71	3	3	100	86,79
Céphaloridine	212	170	80,18	110	93	84,54	239	222	92,88	95	76	80	78	61	78,20	104	96	92,30	85,64
Rifamycine	218	186	85,32	113	93	82,30	237	214	90,29	95	73	76,84	78	67	85,88	102	89	87,25	85,59
Paromomycine	23	22	95,65	10	6	60	24	22	91,66	6	5	83,33	9	7	77,77	9	7	77,77	85,36
Fucidine	213	189	88,73	111	83	74,77	240	203	84,58	91	74	81,31	79	57	72,15	102	86	84,31	82,67
Novobiocine	204	183	89,70	107	71	66,35	224	181	80,80	91	73	80,21	77	58	75,32	93	79	84,94	81,03
Clindamycine	12	12	100	7	4	57,14	16	11	68,75	5	3	60	6	6	100	3	3	100	79,59
Kanamycine	219	153	69,86	116	83	71,55	240	203	84,58	98	75	76,53	78	58	74,35	104	85	81,73	76,65

Mais les écarts les plus importants se situent dans le sens des sensibilités et non des résistances. On peut donc dire que la Cardiologie a envoyé en général des prélèvements de sensibilité moyenne égale ou supérieure à celle des prélèvements des autres services.

3) Etude des principaux prélèvements :

Nous allons étudier ici les Pus, les Urines, les Hémocultures, les Crachats, les Coprocultures et les Prélèvements divers. Pour tous ces prélèvements, ce service s'est situé en première ou en deuxième position par rapport aux autres services.

a) Pour les Hémocultures :

. Deux antibiotiques sont actifs à 100 % : la Rifampicine (18 Hémocultures testées) et la Céphalotine (17 Hémocultures testées).

. Les Hémocultures de ce service se sont montrées plus sensibles que la moyenne des autres Hémocultures (mais dans de faibles proportions) vis-à-vis de la Rifamycine, de la Paromomycine et de la Kanamycine.

. Cependant pour tous les autres antibiotiques elles se sont montrées de sensibilité égale ou (le plus souvent) inférieure.

. Virgimycine et Pristinamycine sont ici encore les deux antibiotiques les plus actifs.

b) En ce qui concerne les Pus :

. On a trois antibiotiques actifs à 100 % : Rifampicine (15 souches testées), Céphalotine (17 souches) et Clindamycine (12 souches).

. Le bilan des autres antibiotiques paraît ici plus optimiste : la Céphalexine, la Rifamycine, la Fucidine, la Novobiocine et la Paromomycine (qui réalise le plus gros écart avec 14,53 % de différence avec les valeurs moyennes) sont plus actifs sur les Pus de la cardiologie que sur la moyenne des prélèvements purulents ; et tous les autres antibiotiques se sont montrés d'activité égale ou inférieure à leur activité moyenne.

. Mise à part la Paromomycine (23 souches testées) les antibiotiques qui se sont montrés les plus actifs sont encore la Pristinamycine et la Virgimycine (mais moins nettement que pour les Hémocultures).

c) Les Urines :

. Elles montrent un grand éventail de sensibilités (de 93,33 % à 57,14 %) et on voit donc que même parmi les antibiotiques d'introduction récente, aucun n'a d'activité égale à 100 %. Il semblerait donc que les Urines de la Cardiologie soient à priori plus résistantes que les autres prélèvements de ce service.

. En effet seule la Céphaloridine est plus active que sur l'ensemble des Urines (+ 4,54 %).

La Gentamycine, la Rifamycine et la Fucidine conservent une activité comparable à celle qu'elles ont sur la moyenne des Urines des autres services. Tous les autres antibiotiques sont moins actifs que d'ordinaire sur les Urines, le plus gros écart concernant la Paromomycine (10 souches seulement testées).

. La Gentamycine est l'antibiotique le plus actif ici, devant la Pristinamycine et la Virgimycine.

d) Prélèvements Divers :

. Cinq antibiotiques sont actifs à 100 % : Rifampicine (3 souches testées), Céphalotine (3 souches), S.T. (2 souches), Céphalexine (3 souches),Clindamycine (3 souches également).

. Ici, seuls agissent moins bien qu'à l'ordinaire la Pristinamycine et la Gentamycine. Tous les autres antibiotiques ont une activité égale ou supérieure à celle qu'ils ont sur la moyenne des Prélèvements divers, le plus gros écart étant réalisé par la Céphaloridine.

. La Pristinamycine demeure cependant l'antibiotique le plus actif, devant la Virgimycine et la Céphaloridine.

e) Crachats :

. Antibiotiques à faible effectif : quatre se sont montrés actifs à 100 %. Il s'agit de la Rifampicine (5 souches), de la Céphalotine (6 souches), de la Céphalexine et du S.T. (5 et 3 souches respectivement). On note par ailleurs, un fléchissement de la Clindamycine (3 souches sensibles sur 5) et de la Paromomycine (5 souches sensibles sur 6).

. Parmi les autres antibiotiques, tous ont rencontré des Crachats plus résistants que la moyenne ; les plus gros écarts dans ce sens concernent la Gentamycine. La Pristinamycine et la Virgimycine sont les seuls antibiotiques à dépasser 90 % de souches sensibles.

f) Coprocultures :

. Parmi les antibiotiques à faible effectif trois se sont montrés actifs à 100 % : la Rifampicine et la Céphalotine (7 souches testées chacun) et la Clindamycine (6 souches testées). Le S.T., la Céphalexine et la Paromomycine (testés sur 4, 7 et 9 souches) se sont montrés beaucoup moins actifs.

. Parmi les autres, la Virgimycine et la Rifamycine se sont montrés plus acitfs que sur la moyenne des Coprocultures. Tous les autres se sont montrés moins actifs. Ici la Virgimycine devance nettement la Pristinamycine et la Gentamycine.

En conclusion, on peut remarquer que parmi les antibiotiques qui ont été testés un grand nombre de fois, et à l'exception des Crachats,

seule la Rifamycine a une activité à peu près constamment supérieure à son activité moyenne sur les prélèvements de même nature des autres services.

D'autre part, si tous les prélèvements de la Cardiologie (sauf les Prélèvements divers) sont d'une sensibilité égale ou inférieure à la majorité des antibiotiques, cela ne va pas contre le fait que globalement ce service se situe à la moyenne des autres services ; cela est simplement dû au fait que les antibiotiques qui n'ont été testés qu'un petit nombre de fois sont intervenus dans le calcul des pourcentages avec la même importance que ceux qui ont été utilisés sur les cinq ans.

CLINIQUE DERMATOLOGIQUE.

1) Répartition des prélèvements :

Elle n'a envoyé que peu de prélèvements depuis 1967 et ils sont constitués pour plus de la moitié de Pus (31 sur 59 prélèvements).

La répartition est la suivante :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	4	9	4	4	10	31
Urines	-	-	-	-	1	1
Hémocultures	-	-	1	-	3	4
Crachats	-	5	1	1	4	11
Coprocultures	-	1	-	1	2	4
Pertes	-	2	-	-	-	2
Divers	1	-	1	2	2	6
T O T A L	5	17	7	8	22	59

2) Antibiotiques majeurs :

Les résultats généraux donnent 11 antibiotiques actifs sur plus de 75 % des souches. On y note d'ailleurs le Chloramphénicol,et la Clinique Dermatologique est le seul cas où cet antibiotique se mêle aux meilleurs.

On peut faire quelques remarques :

. Le S.T. est le seul antibiotique actif sur toutes les souches (mais il

n'a été testé que sur 13 souches sur 42 dans le tableau ci-dessous).

. Deux antibiotiques sont à peu près au niveau moyen d'activité qu'ils ont sur l'ensemble des services : la Novobiocine et la Fucidine.

. Un seul est moins actif dans ce service : la Virgimycine.

. Tous les autres sont ici plus actifs que sur la moyenne des services.

Globalement, on peut donc dire que ce service se situe au-dessus de la moyenne de sensibilité des autres services.

3) Principaux prélèvements :

a) Le tableau pour les Pus s'établit comme suit :

	Pus (31)			*Total*
	N_t	N_s	%	%
S. T.	9	9	100	100
Pristinamycine	31	30	96,77	96,49
Rifampicine	10	10	100	95,45
Céphalotine	10	10	100	95,45
Rifamycine	31	31	100	94,82
Gentamycine	27	26	96,29	94,33
Virgimycine	31	30	96,77	93,10
Céphaloridine	30	28	93,33	89,28
Céphalexine	10	9	90	86,36
Fucidine	31	27	87,09	82,46
Novobiocine	30	26	86,66	82,14
Chloramphénicol	30	27	90	80,70

. On a 4 antibiotiques actifs sur toutes les souches : S.T. (9 souches testées), Rifampicine (10 souches), Céphalotine (10 souches également). Seule la Rifamycine a été testée sur les 31 Pus.

. Parmi les autres, la Pristinamycine, la Virgimycine et la Gentamycine ont été les plus actifs (et ils sont plus actifs sur ces prélèvements que sur l'ensemble des Pus). Le plus gros écart dans ce sens est réalisé, bien sûr, par le Chloramphénicol (plus de 30 % d'écart).

. Novobiocine et Fucidine se maintiennent à leur niveau habituel.

CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES.

1) Répartition des prélèvements :

Ce service se situe après la Maternité et avant la Clinique Néphrologique (que nous verrons ensuite).

Ce service n'envoyait pas de prélèvements en 1967. La cause de ce fait est peut-être à rechercher dans les déménagements successifs auxquels ce service a été soumis (devenu d'abord le Pavillon de Néphrologie et de Rhumatologie, il a ensuite récemment acquis une autonomie topographique). Depuis son importance n'a cessé de croître, au point qu'il est devenu en 1971 le principal fournisseur du laboratoire avec 204 prélèvements (soit le double du service de Clinique Traumatologique).

Les prélèvements qu'il a envoyés se composent principalement d'Hémocultures (près de la moitié, et il vient au second rang pour ces prélèvements derrière la Cardiologie), de Pus et à un degré moindre d'Urines. La répartition est la suivante :

	1968	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	-	-	5	30	35
Urines	-	-	4	35	39
Hémocultures	1	-	8	86	95
Crachats	-	-	2	11	13
Pertes	-	-	-	1	1
Coprocultures	-	-	1	15	16
L.C.R.	-	2	-	6	8
Séreuses	-	-	1	11	12
Divers	-	-	-	9	9
T O T A L	1	2	21	204	228

2) Antibiotiques majeurs :

Ils sont relativement nombreux (15) et on a ici le second cas où la Spiramycine vient se mêler aux meilleurs, l'autre étant la Neuro-Chirurgie.

	Pus (35)			*Urines (39)*			*Hémocultures (95)*			*Total*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Virgimycine	35	35	100	37	36	97,29	94	94	100	99,55
Pristinamycine	35	34	97,14	37	36	97,29	94	94	100	99,10
Gentamycine	35	34	97,14	36	36	100	94	93	98,93	98,66
S. T.	21	20	95,23	21	19	90,47	57	56	98,24	96,90
Céphaloridine	34	34	100	38	36	94,73	94	92	97,87	96,86
Céphalotine	23	23	100	23	21	91,30	73	71	97,26	96,10
Rifampicine	22	20	90,90	23	22	95,65	71	69	97,18	96,00
Rifamycine	35	31	88,57	38	37	97,36	95	92	96,84	93,83
Novobiocine	35	31	88,57	38	34	89,47	95	81	85,26	87,55
Fucidine	34	30	88,23	36	34	94,44	95	84	88,42	87,44
Céphalexine	22	21	95,45	23	18	78,26	71	63	88,73	85,63
Paromomycine	22	17	77,27	21	18	85,71	59	51	86,44	83,67
Kanamycine	35	26	74,28	38	27	71,05	95	81	85,26	81,93
Clindamycine	20	13	65	21	17	80,95	64	47	73,43	76,47
Spiramycine	35	27	77,14	37	30	81,08	95	70	73,68	76,44

Tous ces antibiotiques se sont montrés ici plus actifs que sur les prélèvements de la moyenne des services.

Les écarts sont souvent importants, surtout pour la Spiramycine, la Rifamycine, la Céphaloridine, la Clindamycine et la Céphalexine, pour lesquels les écarts avoisinent ou dépassent les 10 %.

3) Principaux prélèvements :

Nous étudierons en détail les Hémocultures, les Urines et les Pus.

a) Les Hémocultures :

Il n'y a pas d'antibiotiques testés sur un très petit nombre de prélèvements car le service est aussi "récent" que les antibiotiques qui seraient en cause. On a donc ici un effectif relativement homogène.

. Dans cette optique, on observe que seuls deux antibiotiques sont actifs à 100 % : la Pristinamycine et la Virgimycine. Derrière eux on voit que l'ordre donné par les résultats généraux est à peu près respecté.

. Un seul antibiotique a trouvé des Hémocultures à staphylocoques plus résistantes qu'à l'ordinaire : la Céphalexine (mais la différence est très faible). Et la Rifampicine a ici une activité égale à son activité habituelle sur les Hémocultures.

. Les Hémocultures de ce service se sont montrées plus sensibles que la moyenne des Hémocultures vis-à-vis de tous les autres antibiotiques précités.

b) Les Urines :

. Un seul antibiotique est actif sur tous les staphylocoques urinaires de ce service : la Gentamycine. Derrière la Gentamycine, trois antibiotiques sont également très actifs : Virgimycine, Pristinamycine et Rifamycine. L'activité la moins bonne est celle de la Kanamycine.

. Les Urines se sont montrées plus résistantes à quatre antibiotiques (dans des limites assez faibles) : S.T., Céphalotine, Céphalexine et Kanamycine.

. En revanche, elles se sont montrées plus sensibles que la moyenne à tous les autres antibiotiques, avec des écarts souvent importants, notamment pour la Fucidine, la Spiramycine et la Novobiocine (écarts de près de 20 %) ainsi que pour Rifamycine, Clindamycine, Céphaloridine et Paromomycine (13 à 16 %).

c) Les Pus :

. Ici on a trois antibiotiques actifs sur tous les staphylocoques issus de prélèvements purulents : la Virgimycine, la Céphaloridine et la Céphalotine. Derrière ceux-ci, on en compte quatre qui sont très actifs : la Pristinamycine, la Gentamycine, la Céphalexine et le S.T. Le moins efficace se trouve être la Clindamycine.

. Si on compare ces staphylocoques à ceux qu'on trouve dans les autres prélèvements purulents, on observe qu'ils sont :

  - plus résistants à deux antibiotiques : la Paromomycine et la Kanamycine,

- plus sensibles à tous les autres, avec des écarts parfois importants, notamment pour la Spiramycine (près de 20 %), la Céphalexine (25 % environ) et la Rifamycine (environ 10 %).

On peut donc dire, en conclusion, que les prélèvements adressés par la Clinique des Maladies Infectieuses se sont montrés dans l'ensemble au dessus de la moyenne de sensibilité des différents services.

CLINIQUE NEPHROLOGIQUE.

1) Répartition des prélèvements :

Avec 220 prélèvements elle se situe au 8ème rang des 16 services de l'hôpital. Au fil des années le nombre des prélèvements semble s'être maintenu à un niveau à peu près constant.

Numériquement les prélèvements les plus importants sont les Hémocultures (ce service arrive au troisième rang pour les Hémocultures, juste derrière la clinique des Maladies Infectieuses).

Ensuite, on peut tenir compte des Pus (36) et des Coprocultures. Les Urines sont en nombre très faible (23 en 5 ans), au contraire de l'Urologie car les préoccupations d'ordre infectieux ne sont pas les mêmes sur le plan pratique.

La répartition est la suivante :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	7	6	4	4	12	36
Urines	12	1	4	5	1	23
Hémocultures	25	19	18	11	18	91
Crachats	7	-	1	1	-	9
Coprocultures	9	15	4	3	2	33
L.C.R.	1	1	-	-	1	3
Séreuses	-	1	1	1	1	4
Divers	4	2	2	8	5	21
T O T A L	65	45	34	35	41	220

2) Antibiotiques majeurs :

	Pus (36)			Urines (23)			Hémocultures (91)			Coprocultures (33)			Divers (21)			Total
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
S. T.	7	7	100	1	1	100	12	12	100	2	2	100	5	5	100	100
Pristinamycine	36	36	100	22	22	100	91	89	97,80	33	32	96,96	21	20	95,23	98,15
Céphalotine	12	11	91,66	2	2	100	18	18	100	2	2	100	5	5	100	97,56
Rifampicine	12	12	100	1	1	100	17	16	94,11	2	2	100	5	5	100	97,43
Virgimycine	36	35	97,22	22	22	100	91	86	94,50	32	30	93,75	21	20	95,23	95,83
Gentamycine	29	28	96,55	13	13	100	71	65	91,54	22	21	95,45	18	17	94,44	93,86
Fucidine	35	33	94,28	23	15	65,21	89	77	86,51	31	26	83,87	21	19	90,47	84,91
Kanamycine	36	31	86,11	22	20	90,90	91	76	83,51	33	24	72,72	18	14	77,77	82,40
Céphaloridine	36	31	86,11	21	17	80,95	91	76	83,51	33	24	72,72	20	16	80	82,24
Novobiocine	35	33	94,28	22	15	68,18	87	68	78,16	30	25	83,33	20	18	90	82,12
Céphalexine	12	8	66,66	1	1	100	17	16	94,11	2	1	50	5	4	80	82,85
Rifamycine	35	27	77,14	22	17	77,77	91	77	84,61	33	25	75,75	21	18	85,71	81,39
Paromomycine	8	5	62,50	2	2	100	16	13	81,25	2	2	100	6	5	83,33	76,92

On en a ici 13, et l'on peut faire les remarques suivantes à leur sujet :

. Le S.T. s'est montré actif sur tous les prélèvements de ce service.Mais cela tient sans doute au petit nombre de prélèvements sur lesquels il a été testé.

. Seuls deux antibiotiques sont moins actifs dans ce service que sur la

moyenne des services : la Céphaloridine et la Paromomycine.

. Tous les autres se situent au-dessus de leur niveau moyen d'action.

3) Etude des principaux prélèvements :

a) Les Hémocultures :

. Deux antibiotiques sont actifs à 100 % : le S.T. (testé sur 12 Hémocultures) et la Céphalotine (testée sur 18). Parmi les autres un antibiotique domine : la Pristinamycine, qui devance quatre antibiotiques d'activité comparable (Rifampicine et Céphalexine, testées sur 17 souches, et Virgimycine et Gentamycine, testées sur la plupart des souches). Le moins actif ici est la Novobiocine.

. Un seul est plus actif ici que sur la moyenne des Hémocultures : la Céphalexine (17 souches testées).

. Trois autres ont une activité similaire : la Pristinamycine, la Fucidine et la Kanamycine.

. Tous les autres antibiotiques sont moins actifs sur ces Hémocultures que sur l'ensemble de ces prélèvements. Le plus gros écart dans ce sens est le fait de la Céphaloridine.

b) Les Pus :

. Parmi les cinq antibiotiques où l'effectif est réduit, on en dénombre deux qui sont actifs à 100 % : la Rifampicine et le S.T. La Céphalotine est, dans le mesure de la fiabilité des effectifs, également très active. En revanche, la Paromomycine et la Céphalexine n'ont qu'une activité très médiocre.

. Parmi les antibiotiques qui ont été testés sur la plus grande partie des souches, seule la Pristinamycine s'est montrée active sur toutes. Derrière elle, Virgimycine et Gentamycine sont également très actives. De ces antibiotiques, le moins actif est la Rifamycine.

. Tous les antibiotiques testés sur les Pus de ce service se sont montrés aussi actifs (Céphalotine, Rifamycine) ou plus actifs (surtout Kanamycine) que sur l'ensemble des Pus, à l'exception de la Céphalexine et de la Paromomycine (testées sur 12 et 8 souches respectivement).

c) Les Coprocultures :

. Ici aussi on doit mettre à part les antibiotiques testés sur 2 souches: S.T., Céphalotine, Rifampicine, Paromomycine (actifs à 100 %) et Céphalexine (active sur une seule souche).

. Parmi les autres, trois antibiotiques surnagent : la Pristinamycine, la Gentamycine et la Virgimycine ; les moins actifs sont la Kanamycine et la Céphaloridine.

. Seuls cinq antibiotiques ont une activité égale ou supérieure à celle qu'ils ont sur l'ensemble des coprocultures : Pristinamycine, Gentamycine, Fucidine et Novobiocine.

CLINIQUE RHUMATOLOGIQUE.

1) Répartition des prélèvements :

Au cours des cinq ans, ce service n'a envoyé que 89 prélèvements. Toute interprétation paraît donc difficile en raison de la faiblesse des effectifs.

La répartition est la suivante :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	4	3	8	4	6	25
Urines	4	2	-	2	2	10
Hémocultures	3	7	1	1	3	15
Crachats	2	6	1	2	-	11
Coprocultures	2	1	-	-	1	4
L.C.R.	3	-	3	-	-	6
Séreuses	1	-	2	1	1	5
Divers	1	5	3	1	3	13
T O T A L	20	24	18	11	16	89

2) Antibiotiques majeurs :

Peut-être en relation avec le petit nombre des prélèvements, on trouve ici le plus grand nombre d'antibiotiques actifs sur plus de 75 % des souches de staphylocoques. On y remarque également la présence de six antibiotiques qui ne sont que rarement parmi les meilleurs (Métampicilline, Lincomycine, Oxacilline, Spiramycine, Hétacilline et Oléandomycine).

(Voir tableau, page suivante).

Cependant, leur niveau d'activité n'est pour la plupart pas très élevé, malgré le petit nombre des souches testées : il n'y en a que huit qui dépassent 90 % d'activité. En fait, on peut attribuer cela au grand nombre des antibiotiques majeurs du service : la proportion d'antibiotiques actifs à plus de 90 % est inférieure à l'habitude mais leur nombre reste le même à peu de chose près.

	Pus (25)			Hémocultures (15)			Total
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
S. T.	5	5	100	3	3	100	100
Céphalotine	6	6	100	3	3	100	100
Pristinamycine	24	23	95,83	15	15	100	93,18
Clindamycine	5	4	80	3	3	100	92,30
Rifampicine	5	4	80	3	3	100	92,30
Métampicilline	4	3	75	3	3	100	91,66
Céphalexine	5	4	80	2	2	100	91,66
Virgimycine	25	23	92	15	15	100	91,01
Gentamycine	22	18	81,81	13	11	84,61	88,60
Lincomycine	17	15	88,23	5	5	100	88,09
Novobiocine	22	19	86,36	12	11	91,66	87,34
Céphaloridine	24	20	83,33	15	14	93,33	87,20
Fucidine	22	19	86,36	15	13	86,66	84,71
Rifamycine	25	21	84	15	11	73,33	82,95
Oxacilline	24	19	79,16	15	13	86,66	81,39
Kanamycine	24	17	70,83	15	13	86,66	80,45
Spiramycine	25	18	72	15	13	86,66	78,65
Hétacilline	5	3	60	2	2	100	77,78
Oléandomycine	21	16	76,19	12	10	83,33	75,71

En effet, si on les compare aux autres services, on voit que seulement trois antibiotiques sont moins actifs que sur la moyenne des services, et il s'agit de la Pristinamycine, de la Virgimycine et de la Gentamycine. Tous les autres sont plus à beaucoup plus actifs sur les staphylocoques de la Clinique Rhumatologique que sur ceux de la moyenne

des services, les plus gros écarts concernant comme d'habitude les antibiotiques généralement les moins actifs.

3) Principaux prélèvements :

Ils n'ont pas un effectif suffisant pour qu'on puisse espérer en tirer des enseignements. Nous nous bornerons donc à donner le tableau des sensibilités comme pour les autres services, sans ajouter de commentaires.

SERVICE DE CLINIQUE MEDICALE.

1) Répartition des prélèvements :

Les prélèvements venant de ce service sont relativement peu nombreux (156 pour cinq ans) et leur nombre a relativement peu varié au cours des années.

Ce service est cependant au premier rang pour les L.C.R., juste devant la Clinique Traumatologique. Ceci semble dû à l'orientation neurologique du service. Il faut ensuite tenir compte des Urines (quatrième rang derrière la Clinique des Maladies Infectieuses).

La répartition est la suivante :

	1967	*1968*	*1969*	*1970*	*1971*	*Total*
Pus	6	6	7	4	4	27
Urines	6	6	6	9	8	35
Hémocultures	4	2	6	6	4	22
Crachats	3	2	3	-	2	10
Pertes	1	-	-	-	-	1
Coprocultures	1	1	4	2	2	10
Séreuses	2	-	1	-	-	3
Divers	3	3	1	-	-	7
T O T A L	40	27	41	28	20	156

2) Antibiotiques majeurs :

Ici les résultats généraux n'en donnent que 11, qui sont dominés par la Rifampicine (active sur toutes les souches).Mais cet antibiotique

n'a été testé que sur peu de souches et ne l'a été ni sur les Crachats, ni sur les L.C.R. Il est donc très difficile de se faire une idée précise de son activité, malgré sa place, qui paraît un peu flatteuse. Parmi les autres antibiotiques, la Gentamycine, la Céphaloridine, la Novobiocine et la Fucidine se situent légèrement au-dessous de leur niveau moyen d'action, ainsi que le S.T.

La Pristinamycine, la Virgimycine et la Céphalotine conservent vis-àvis des staphylocoques de toute origine de ce service une activité voisine de leur activité moyenne.

Les autres dépassent ici leur niveau moyen d'action (Rifamycine et Kanamycine).

	Pus (27)			*Urines (35)*			*Hémocultures (22)*			*L.C.R. (41)*			*Total*
	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	N_t	N_s	%	%
Rifampicine	4	4	100	8	8	100	2	2	100	-	-	-	100
Pristinamycine	26	24	92,30	35	34	97,14	22	20	90,90	41	40	97,56	95,48
Virgimycine	26	24	92,30	34	34	100	22	20	90,90	41	40	97,56	95,45
Céphalotine	4	4	100	8	7	87,50	2	2	100	-	-	-	94,11
S. T.	3	3	100	7	6	85,71	1	1	100	-	-	-	92,31
Gentamycine	21	18	85,71	29	28	96,55	18	16	88,88	32	27	84,37	88,61
Rifamycine	25	23	92	33	31	93,93	21	16	76,19	41	38	92,68	88,07
Céphaloridine	26	22	84,61	32	24	75	22	19	86,36	40	36	90	81,33
Novobiocine	24	21	87,50	32	25	78,12	21	17	80,95	36	30	83,33	80,41
Fucidine	26	23	88,46	33	27	81,81	21	19	90,47	41	31	75,60	79,61
Kanamycine	27	20	74,07	35	26	74,28	22	19	86,36	39	32	82,05	77,92

Il ressort de ces considérations que ce service a envoyé des prélèvements en général plus sensibles que la moyenne (dans des proportions peu importantes il est vrai).

3) Principaux prélèvements :

a) Les Liquides Céphalo-Rachidiens :

. Trois antibiotiques n'ont pas été testés sur eux : la Rifampicine, la Céphalotine et le S.T.

. Parmi les autres, la Pristinamycine et la Virgimycine ont eu la meilleure activité, devant la Rifampicine et la Céphaloridine.

. La Gentamycine et la Fucidine sont les seuls à ne pas atteindre leur niveau moyen d'action par rapport à l'ensemble des L.C.R., alors que seules la Rifamycine et la Kanamycine le dépassent.

b) Les Urines :

. Deux antibiotiques sont actifs à 100 % : la Rifampicine (testée sur 8 des 35 souches) et la Virgimycine.

. Les plus actifs ensuite sont la Pristinamycine, la Gentamycine et la Rifamycine.

. Seuls la Céphalotine (testée sur 8 souches), le S.T. (testé sur 7), et la Céphaloridine ont trouvé ici des Urines plus résistantes qu'à l'accoutumée.

Chapitre Sixième

COMPARAISON DE PRELEVEMENTS DE MEME NATURE EFFECTUES DANS DES SERVICES DIFFERENTS

LES PRELEVEMENTS PURULENTS.

Sur 1 301 souches de staphylocoques isolés de pus, la répartition est la suivante :

Clinique Traumatologique	348
Clinique Chirurgicale	260
Cardiologie	222
T.G. Traumatologie	110
O. R. L.	77
	1 017

On voit donc que cinq services se partagent la grande majorité des Pus, et on y compte quatre services de chirurgie et un de médecine (la Cardiologie). Nous allons limiter notre étude sur les Pus à ces cinq services et aux antibiotiques qui se sont montrés actifs à plus de 90 % sur les staphylocoques issus de prélèvements purulents. Pour ces prélèvements, sept antibiotiques peuvent être retenus : quatre sont utilisés depuis un certain temps (Pristinamycine, Virgimycine, Gentamycine et Paromomycine) ; les trois autres sont d'introduction récente (S.T., Céphalotine et Rifampicine).

On peut dresser le tableau suivant, à partir des pourcentages :

	Clinique Chirurgicale	*T.G.Traumatologie*	*Clinique Traumatologique*	*O.R.L.*	*Cardiologie*
Pristinamycine	94,55	92,66	97,37	98,70	93,15
Virgimycine	92,21	92,66	97,09	98,70	94,93
Gentamycine	91,16	95,27	92,64	95,16	92,40
S. T.	93,33	90,90	92,98	71,42	91,66
Paromomycine	< 75	92,59	83,33	90,90	95,65
Céphalotine	88,67	88,46	93,75	88,88	100
Rifampicine	< 75	87,50	89,06	100	100

1) Si on considère les services :

La Clinique Chirurgicale a fourni les souches qui ont le mieux résisté des cinq services à la Virgimycine, à la Paromomycine et au S.T.

Le Service D'O.R.L. a fourni les souches les plus sensibles à la Rifampicine, à la Virgimycine et à la Pristinamycine.

2) Si on considère les antibiotiques :

a) Par rapport aux services :

. Pristinamycine et Virgimycine ont leur meilleure action en O.R.L.

. La Gentamycine se comporte le mieux à T.G. Traumatologie et également en O.R.L.

. Le S.T. a sa meilleure activité sur les prélèvements de la Clinique Chirurgicale.

. Les résultats des trois autres sont moins significatifs : la Paromomycine semble avoir sa meilleure activité en Cardiologie, alors que les deux suivants partagent leur activité entre la Cardiologie et l'O.R.L.

Il apparaît donc que les staphylocoques issus des prélèvements purulents des services de Chirurgie seraient plus sensibles à ces antibiotiques que ceux de la Cardiologie ; en fait, il apparaît quand on considère les cinq services, que les pus de la Cardiologie se situent à la moyenne des sensibilités. Seulement les antibiotiques utilisés sur les effectifs les plus importants n'ont pas leur meilleure activité sur ce service.

b) Par rapport aux antibiotiques :

La Gentamycine est plus active que les Synergistines à T.G.Traumatologie, alors que les pourcentages témoignent d'une meilleure activité de ces dernières dans les autres services.

- Parmi les quatre autres, le S.T. est le plus actif sur les staphylocoques de la Clinique Chirurgicale, mais il est le plus faible des quatre en O.R.L. et en Cardiologie ; la Paromomycine est la meilleure sur T.G. Traumatologie mais elle a l'activité la plus faible sur les Pus de la Clinique Traumatologique et de la Clinique Chirurgicale. La Céphalotine est la meilleure sur les Pus de la Clinique Traumatologique et de Cardiologie (où elle partage la suprématie avec la Rifampicine). La Rifampicine enfin, qui est le plus actif des quatre en O.R.L., est le moins bon dans les deux services de Clinique Chirurgicale et de T.G. Traumatologie (accompagné à la Clinique Chirurgicale par la Paromomycine).

On n'a pas noté de différence homogène entre les deux services de Traumatologie.

LES URINES.

Sur 632 staphylocoques urinaires, 333 proviennent de l'Urologie et 116 de la Cardiologie, soit au total 449 souches. Dans ce service de Médecine et ce service de Chirurgie, les antibiotiques qui ont paru les plus actifs sont les mêmes que pour les Pus, à l'exception de la Céphalexine qui remplace la Paromomycine.

Les pourcentages d'activité de ces antibiotiques se répartissent comme suit :

	Urologie	*Cardiologie*
Pristinamycine	94,51	91,96
Virgimycine	94,20	91,07
Céphalotine	100	75
Céphalexine	100	57,14
Gentamycine	89,39	93,33
S. T.	92,85	80
Rifampicine	85,03	87,50

L'examen de ces résultats montre qu'on a, a priori, un prélèvement moins sensible que les Pus.

1) Si on compare les deux services :

Il apparaît que les Urines d'Urologie sont généralement de sensibilité supérieure à celles de la Cardiologie. Il y a deux exceptions : la Gentamycine est nettement plus active en Cardiologie qu'en Urologie, il en est de même pour la Rifampicine, à un degré moindre cependant.

2) Si on compare les antibiotiques :

- La Gentamycine est l'antibiotique le plus actif en Cardiologie.

- La Céphalotine et la Céphalexine sont les plus actifs en Urologie, mais leur action est quelconque en Cardiologie. Ici se pose encore le problème de la crédibilité à accorder à ces résultats car la Céphalotine a été testée sur 8 souches en Cardiologie et sur 22 en Urologie. Et la Céphalexine n'a été testée que sur respectivement 7 et 20 souches.

- La Pristinamycine et la Virgimycine sont les plus constants, se situant immédiatement après les antibiotiques de tête de chaque service. Chaque fois la Pristinamycine devance légèrement la Virgimycine.

- Le S.T., qui a une bonne activité en Urologie, a une action beaucoup plus quelconque en Cardiologie.

LES HEMOCULTURES.

Trois services de Médecine se partagent la plupart des souches de staphylocoques isolés des Hémocultures :

Cardiologie 244
Clinique des Maladies Infectieuses 95
Clinique Néphrologique 95

soit un total de 430 souches sur 595.

Les antibiotiques actifs sur plus de 90 % des souches sont nombreux :

(Voir tableau, page suivante).

Cela laisse supposer que les Hémocultures sont des prélèvements nettement plus sensibles que les précédents.

	Cardiologie	*Maladies Infectieuses*	*Néphrologie*
Rifampicine	100	97,18	94,11
Céphalotine	100	97,26	100
Virgimycine	97,47	100	94,50
Pristinamycine	97,07	100	97,80
Gentamycine	93,77	98,93	91,54
S. T.	93,75	98,24	100
Céphaloridine	92,88	97,87	83,51
Paromomycine	91,66	86,44	81,25
Rifamycine	90,29	96,84	84,61

1) Si on compare ces trois services :

- Les staphylocoques sanguins de la Cardiologie semblent d'une sensibilité plus étendue que ceux des deux autres services (les antibiotiques actifs sur plus de 90 % des souches de la Cardiologie ne sont pas toujours à ce niveau dans les deux autres services).

- La Clinique des Maladies Infectieuses a envoyé des Hémocultures qui se sont montrées les plus sensibles au plus grand nombre d'antibiotiques (Virgimycine, Pristinamycine, Gentamycine, Céphaloridine et Rifamycine).

- Les Hémocultures de la Cardiologie se sont montrées les plus sensibles à la Rifampicine, la Céphalotine et la Paromomycine.

- La Clinique Néphrologique a envoyé des Hémocultures qui ont été les plus sensibles au S.T. et à la Céphalotine.

2) Si on compare les antibiotiques :

- Pristinamycine et Virgimycine sont à égalité d'action sur les staphylocoques de la Clinique des Maladies Infectieuses ; en Cardiologie la Virgimycine paraît plus active que la Pristinamycine et en Néphrologie, c'est le contraire.

- Parmi les Aminosides la Gentamycine s'est montrée le plus régulièrement actif des deux ; c'est d'ailleurs l'antibiotique le plus actif sur les Hémocultures de la Clinique des Maladies Infectieuses. La

Rifamycine a une activité inférieure à 90 % en Néphrologie et la Paromomycine ne dépasse les 90 % d'activité qu'en Cardiologie.

- Quatre antibiotiques n'ont qu'un effectif de souches réduit :

  . S.T. (16 en Cardiologie, 12 en Néphrologie),
  . Rifampicine (18 et 17),
  . Céphalotine (17 et 18),
  . Paromomycine (24 et 16).

De tous la Céphalotine paraît la plus régulièrement active ; derrière elle, deux antibiotiques ont une activité similaire, mais sur des services différents : S.T. agit mieux en Néphrologie et est le moins actif en Cardiologie, la Rifampicine agit le mieux en Cardiologie et est la moins active en Néphrologie, la Clinique des Maladies Infectieuses se situant pour ces deux antibiotiques à la moyenne.

LES CRACHATS.

Sur les 380 prélèvements on peut retenir trois services :

Déchocage	119
Cardiologie	98
Neuro-Chirurgie	39
	256

Nous pouvons retenir 10 antibiotiques majeurs :

	Déchocage	*Cardiologie*	*Neuro-Chirurgie*
S. T.	95,23 (21 souches)	100 (3 souches)	93,54
Pristinamycine	97,43	93,75	100
Virgimycine	97,43	91,66	97,43
Gentamycine	96,55	84,93	100
Céphalotine	92,59 (27 souches)	83,33 (6 souches)	100
Novobiocine	92,92	80,21	100
Céphaloridine	94,01	80	100
Fucidine	93,22	81,31	100
Rifampicine	88,88 (27 souches)	100 (5 souches)	100
Céphalexine	71,42 (28 souches)	100 (5 souches)	75

1) Comparaison des services :

- La Neuro-Chirurgie a des résultats peu comparables aux deux autres services en raison des effectifs très inférieurs.

- Les Crachats du Déchocage paraîssent généralement plus sensibles que ceux de la Cardiologie (les pourcentages à 100 en Cardiologie sont le fait de très petits effectifs), notamment pour la Gentamycine,la Céphaloridine, la Novobiocine et la Fucidine. L'écart est moins grand pour la Pristinamycine et la Virgimycine, qui sont les seuls antibiotiques à dépasser 90 % d'activité dans les deux services.

- Cette règle n'est pas suivie par les antibiotiques de petit effectif (ou ayant été testés sur un petit nombre de souches) sauf la Céphalotine. Mais on doit faire des réserves, principalement pour les Crachats de la Cardiologie, où les effectifs sont très réduits.

2) Comparaison des antibiotiques :

- La Pristinamycine est plus active que la Virgimycine sauf pour le Déchocage.

- La Fucidine paraît un peu plus active que la Novobiocine sur les Crachats du Déchocage et de la Cardiologie.

- La Gentamycine se situe régulièrement en troisième position, avec un écart plus important avec les Synergistines en Cardiologie.

- Parmi les antibiotiques qui ont été testés sur un petit effectif, la Rifampicine paraît la plus constamment active (mais ce résultat demande confirmation).

LES PRELEVEMENTS DIVERS.

Les services qui en ont envoyé à eux seuls plus de la moitié sont au nombre de trois :

Cardiologie	105
Clinique Traumatologique	65
Maternité	47
	217

On compte également dix antibiotiques qui se sont montrés actifs à plus de 90 % dans ces trois services sur les staphylocoques isolés de Prélèvements divers :

	Cardiologie	*Clinique Traumatologique*	*Maternité*
Rifampicine	100 (3 souches)	100 (8 souches)	Souches non testées
Céphalotine	100 (3 souches)	100 (8 souches)	Souches non testées
S. T.	100 (2 souches)	100 (8 souches)	Souches non testées
Céphalexine	100 (3 souches)	< 75	Souches non testées
Clindamycine	100 (3 souches)	< 75	Souches non testées
Pristinamycine	93,26	96,92	88,37
Virgimycine	92,30	92,30	86,04
Céphaloridine	92,30	75	77,28
Gentamycine	89,88	93,18	87,50
Lincomycine	75	75	100 (2 souches)

On peut donc ici faire nettement une distinction entre deux groupes :

- Antibiotiques ayant été testés sur quelques souches seulement (Céphalotine et Céphalexine, S.T., Rifampicine, Clindamycine et Lincomycine pour la Maternité), ou non testés. Leur activité est de 100 % mais ces chiffres ne sont sûrement pas significatifs.

- Antibiotiques ayant été testés sur la majorité des prélèvements et dont l'activité globale a été supérieure à 90 % : il n'y en a que deux pour la Cardiologie et la Traumatologie, la Pristinamycine et la Virgimycine. En effet les prélèvements "divers" de la Maternité paraîssent bien plus résistants (aucun n'a de sensibilité supérieure à 90 %) de façon globale, que ceux des deux autres services. De plus, la Gentamycine a sa meilleure action sur les prélèvements de Traumatologie et marque un fléchissement en Cardiologie et sur les Prélèvements divers de la Maternité.

Au contraire, la Céphaloridine est la plus active en Cardiologie et n'a qu'une activité très moyenne dans les deux autres services.

LES PERTES.

Les staphylocoques issus des Pertes se répartissent dans deux services à peu près intégralement : sur 219 souches, on a :

Clinique Obstétricale 69

Maternité 130

199

Nous ne pouvons faire état ici que de trois antibiotiques : la Pristinamycine, la Virgimycine et la Gentamycine. En effet nous pouvons négliger tous les antibiotiques qui se sont montrés actifs sur 100 % des souches car ils n'ont été testés que sur une, deux ou trois souches, ou n'ont pas été testés sur tout (cf. Chapitre V).

Les pourcentages des trois antibiotiques que nous avons retenus se répartissent comme suit :

	Clinique Obstétricale	*Maternité*
Pristinamycine	98,52	87,40
Virgimycine	98,52	83,33
Gentamycine	77,77	86,07

Si on compare les sensibilités des staphylocoques de la Clinique Obstétricale et de la Maternité, on voit que ceux de la Maternité résistent mieux à la Pristinamycine et à la Virgimycine, comme ceux de la Clinique Obstétricale, pour la Gentamycine.

La Pristinamycine est l'antibiotique le plus actif des trois, sauf sur les Pertes de la Clinique Obstétricale où la Virgimycine l'égale. La Virgimycine est le moins actif des trois sur les Pertes de la Maternité, alors que la Gentamycine occupe ce rang vis-à-vis de celles de la Clinique Obstétricale.

Au terme de cette étude, on voit donc que les cas particuliers sont nombreux, aussi bien en ce qui concerne les services qu'en ce qui concerne les antibiotiques. Il serait donc illusoire de tirer des conclusions dans ce domaine. Il apparaît cependant, par le fait même, que l'épidémiologie staphylococcique de l'Hôpital Pellegrin-Tondu est éminemment fonction des services et de la politique qu'on y applique en matière de thérapeutique anti-staphylococcique.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES RESISTANCES

Chapitre Premier

ETUDE DES RESISTANCES ASSOCIEES

Après avoir étudié les souches de staphylocoques sous l'angle de leur sensibilité aux antibiotiques, nous allons faire l'opération inverse et les étudier sous l'angle de leur résistance à ces mêmes antibiotiques. Ici, nous avons considéré en conséquence que les souches dites "limites" selon l'antibiogramme bactériostatique, étaient sensibles.

Des raisons matérielles ne nous ont pas permis d'étudier la totalité des antibiotiques sous l'angle de ces résistances multiples ; nous avons donc demandé à l'ordinateur de nous fournir un état comportant pour sept antibiotiques (Pénicilline, Streptomycine, Chloramphénicol, Erythromycine, Gentamycine, Chlortétracycline et S. T.), que nous avons choisi pour leur représentativité de chaque famille, les combinaisons que l'on pouvait avoir concernant les résistances : il s'agissait d'abord de considérer les souches qui n'étaient résistantes qu'à un antibiotique à l'exclusion des six autres ; ensuite de considérer les souches qui étaient résistantes à deux antibiotiques, en tenant compte des différentes combinaisons d'antibiotiques pris deux à deux qui pouvaient se rencontrer (par exemple résistance Pénicilline-Streptomycine, Pénicilline-Gentamycine, Pénicilline-Erythromycine, etc...) ; et de même pour les souches résistantes à trois, quatre, cinq, six et sept antibiotiques.

Nous n'avons pu, pour le même ordre de raisons, effectuer d'étude en fonction des années, des services et des prélèvements (ce qui avait été fait dans la période 1963-1967) et cela nous a notamment privé d'une étude "géographique" qui aurait pu être des plus instructives.

D'autre part, avant d'entamer l'étude de ces multirésistances, nous devons inclure ici une remarque sur le total des souches que l'on peut trouver, qui diffère notablement des 3 940 souches que nous avions au départ puisqu'il est de 3 072 souches. Cela tient à différents problèmes liés aux erreurs d'interprétation lors de la lecture des feuilles d'antibiogramme, mais surtout au fait que le staphylocoque n'a été étudié ici que pour sept antibiotiques et que nous en avions 32 au départ. La différence entre les totaux des souches représente donc les combinaisons

des résistances aux 25 autres antibiotiques. On voit donc qu'en choisissant seulement sept antibiotiques on a quand même un effectif intéressant.

ETUDE DES ANTIBIOTYPES.

ANTIBIOTYPE							*N*	*% T*	*% R*
P	*S*	*T*	*C*	*E*	*G*	*B*			
Une résistance							653	21,22	100
P	-	-	-	-	-	-	434	14,12	66,46
-	S	-	-	-	-	-	50	1,62	7,65
-	-	T	-	-	-	-	137	4,45	20,98
-	-	-	C	-	-	-	13	0,42	1,99
-	-	-	-	E	-	-	14	0,45	2,14
Autres types					(G	+ B)	5	0,16	0,76
Deux résistances							595	19,30	100
P	-	T	-	-	-	-	299	9,73	50,25
P	S	-	-	-	-	-	97	3,15	16,30
P	-	-	-	E	-	-	42	1,36	7,05
-	S	T	-	-	-	-	39	1,26	6,55
P	-	-	C	-	-	-	33	1,07	5,54
-	-	T	-	E	-	-	28	0,91	4,70
-	S	-	C	-	-	-	12	0,39	2,01
-	-	T	C	-	-	-	19	0,61	3,19
Autres types							26	0,82	4,32
Trois résistances							43	1,39	100
-	S	T	-	E	-	-	43	1,39	100

Les antibiotiques envers lesquels les souches étudiées se sont montrées résistantes sont résumés dans le tableau ci-dessus.

Nous avons utilisé les abréviations suivantes pour les antibiotiques:

P pour Pénicilline G.
S pour Streptomycine.
T pour Chlortétracycline.
C pour Chloramphénicol.
E pour Erythromycine.
G pour Gentamycine.
B pour Sulfaméthoxazole-Triméthoprime.

1) Une résistance :

Cette étude "ponctuelle" de chaque antibiotique nous donne les résultats que l'on pouvait escompter après l'étude des sensibilités, à savoir que :

. Les staphylocoques résistent le mieux à la Pénicilline G, à la Streptomycine et à la Chlortétracycline.

. La résistance au Chloramphénicol est peu différente de celle à l'Erythromycine.

. Il y a très peu de résistance isolée à la Gentamycine et au S.T.

On peut cependant faire une remarque : il n'y a que 653 souches sur les 3 072 qui résistent à un seul des sept antibiotiques, soit 21,25 % des souches reportées sur les résultats donnés par l'ordinateur (cela ne préjuge pas de leur comportement vis-à-vis des autres, non pris en considération). Ce pourcentage relativement faible laisse déjà supposer que les staphylocoques que nous étudions sont pour leur plus grande part polyrésistants.

2) Deux résistances :

Le tableau des antibiotypes permet de formuler plusieurs remarques :

a) Si on étudie la fréquence des associations de résistances selon les antibiotiques :

. On observe que deux antibiotiques sont quatre fois en association avec d'autres dans ces résistances. Il s'agit de la Pénicilline qui concerne 471 souches bi-résistantes soit 79,15 % de ces souches, et de la Chlortétracycline (385 souches bi-résistantes ou 64,53 % du total de ces souches).

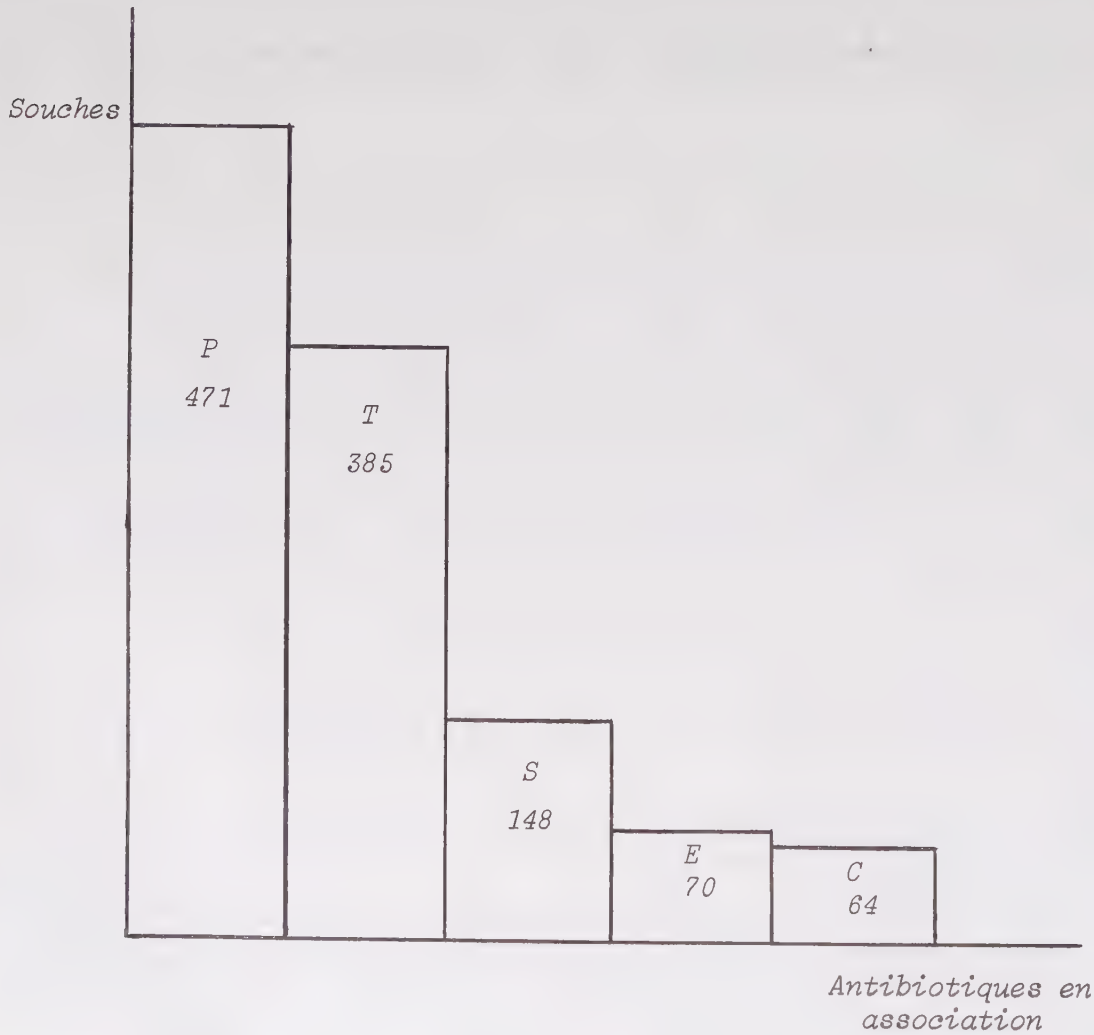
. Deux autres résistances se trouvent 3 fois en association : celle à la Streptomycine (148 souches ou 24,80 %) et au Chloramphénicol (64 souches ou 10,75 %).

. Cependant, le nombre des souches résistantes à l'Erythromycine et à un

autre antibiotique est de 70, soit 11,76 % du total des souches bi-résistantes.

On peut donc conclure que les associations de résistances les plus fréquentes sont celles avec la pénicillino-résistance, suivies par celles avec la tétracyclino-résistance, la streptomycino-résistance ; les résistances à l'Erythromycine et au Chloramphénicol sont plus rarement associées à d'autres.

Nous pouvons matérialiser ceci de la façon suivante :



b) Si on étudie maintenant les associations de résistances les plus fréquentes :

On voit que les staphylocoques résistants à la fois à la Pénicilline et à la Chlortétracycline sont les plus nombreux (299 souches soit 50,25 % des souches bi-résistantes).

Une autre association est relativement fréquente (mais avec des effectifs nettement moindres, représentant 16,30 % des souches) : pénicillino-résistance et streptomycino-résistance.

Les associations les plus rares parmi celles que nous avions retenues sont les résistances :

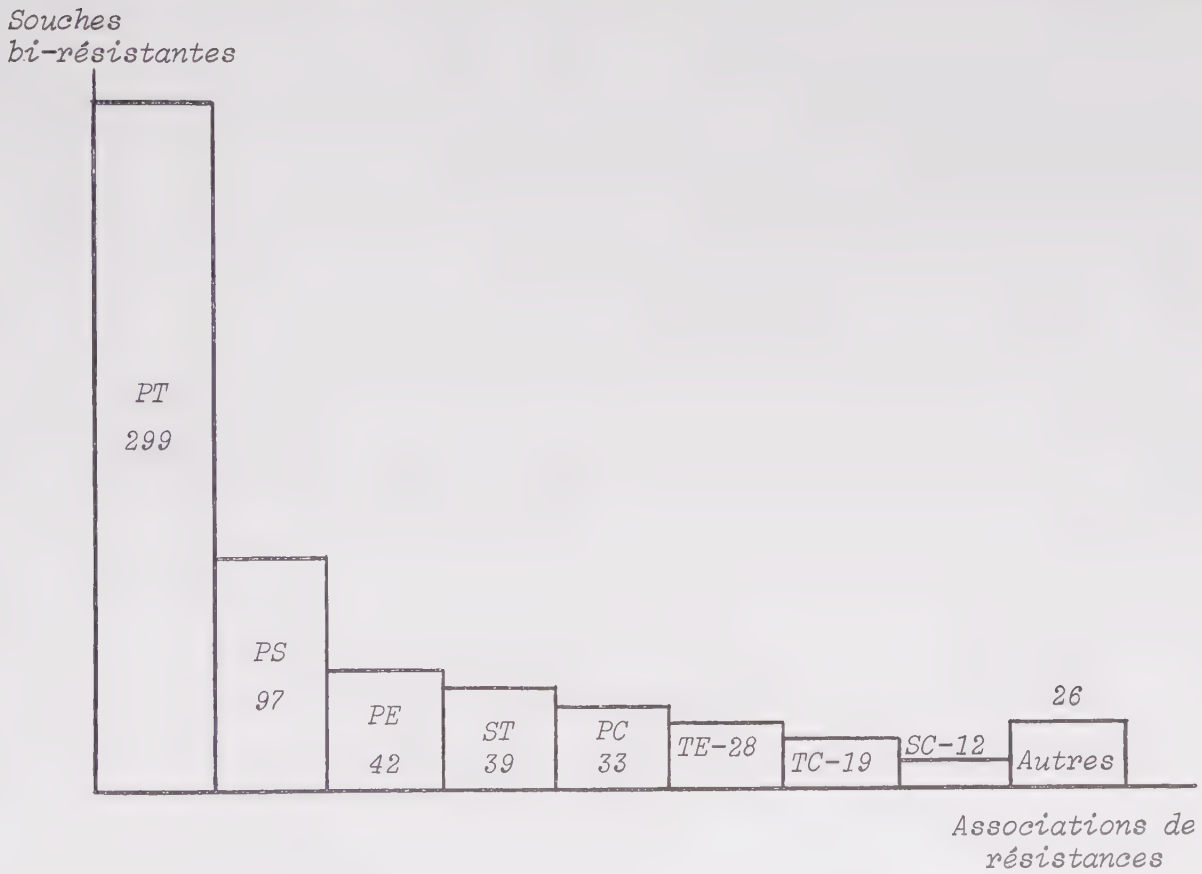
- Streptomycine + Chloramphénicol (2,01 %).
- Tétracycline + Chloramphénicol (3,19 %).

L'Erythromycine présente une association de résistance avec seulement :

- la Pénicilline (pour 42 souches, soit 7,05 %),
- la Chlortétracycline (28 souches ou 4,70 %),

et donc dans des proportions limitées.

On peut de même que précédemment matérialiser ces résultats :



3) Trois résistances :

Ici, nous n'avons qu'un seul "cas de figure", celui de l'association des résistances à : Streptomycine,
Chlortétracycline,
Erythromycine.

Et cette association ne représente que 43 souches de staphylocoques ou 1,39 % du total général des souches étudiées.

On peut rapprocher cette association de celles du paragraphe précédent :
S-T : 39 souches et 1,36 % du total général,
T-E : 28 souches et 0,91 %.

Nous reviendrons sur ce résultat plus tard au niveau de l'interprétation de l'ensemble des antibiotypes.

4) Quatre résistances :

a) Associations de résistances les plus fréquentes :

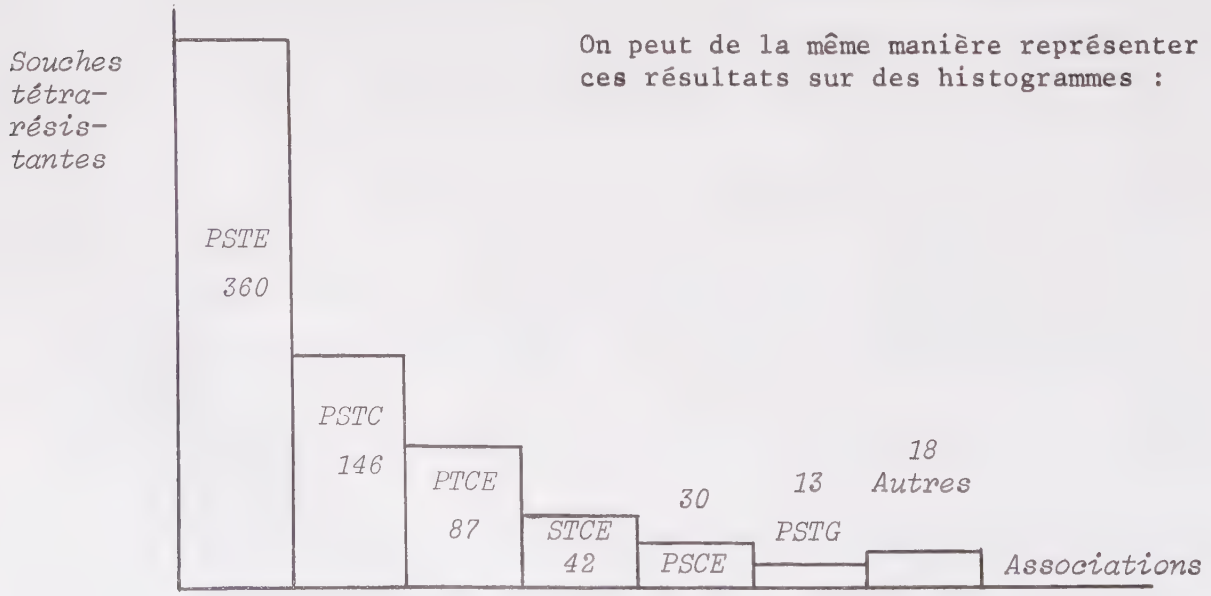
Pour plus de simplicité dans l'exposé de nos résultats nous allons remplacer le vocable de "résistance à la Pénicilline" par l'abréviation P, et nous ferons de même pour les autres résistances.

Ainsi, 360 souches ont été du type PSTE, soit 51,72 % des souches tri-résistantes.

Ensuite on trouve les types :
- PSTC ..... 146 souches (20,79 %),
- PTCE ..... 87 souches.

Les types STCE, PSCE et PSTG sont beaucoup moins fréquents.

On peut de la même manière représenter ces résultats sur des histogrammes :



ANTIBIOTYPE							N	% T	% R
P	S	T	C	E	G	B			
Quatre résistances							696	22,30	100
P	S	T	-	E	-	-	360	11,71	51,72
P	S	T	C	-	-	-	146	4,75	20,97
P	-	T	C	E	-	-	87	2,83	12,50
-	S	T	C	E	-	-	42	1,36	6,03
P	S	-	C	E	-	-	30	0,97	4,31
P	S	T	-	-	G	-	13	0,42	1,86
Autres types							18	0,56	2,56
Cinq résistances							976	31,73	100
P	S	T	C	E	-	-	902	29,32	92,41
P	S	T	-	E	G	-	35	1,13	3,58
P	S	T	C	-	G	-	17	0,55	1,74
P	-	T	C	E	G	-	11	0,35	1,12
Autres types							11	0,35	1,12
Six résistances							109	3,53	100
P	S	T	C	E	G	-	89	2,89	81,65
P	S	T	C	E	-	B	18	0,58	16,51
Autres types							2	0,06	1,82

b) Etude par antibiotiques :

- Trois résistances se trouvent cinq fois en association avec d'autres. Il s'agit de celles à :

  . La Pénicilline : on a ici un total de 636 souches sur 696, soit 91,57 % des souches tétrarésistantes.

  . La Streptomycine (591 souches, soit 84,91 %).

  . La Chlortétracycline (648 souches, soit 93,10 %).

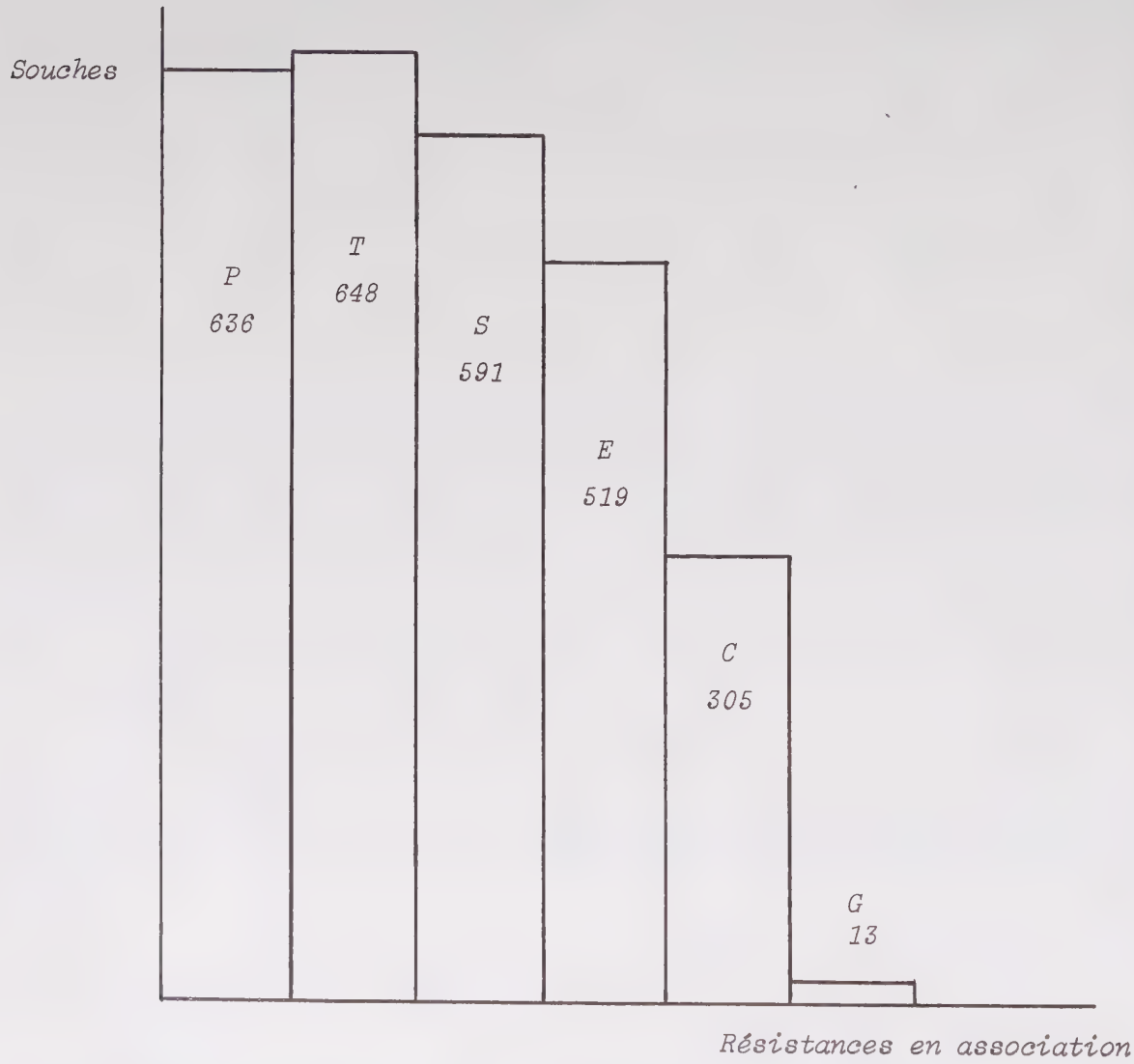
- Deux résistances sont associées à d'autres quatre fois :

  . Celle au Chloramphénicol (305 souches, soit 43,83 %) et celle

à 1'Erythromycine (519 souches ou 74,56 %).

- Une seule résistance n'est associée qu'une fois à d'autres : il s'agit de G qui intéresse 13 souches ou 1,86 %.

Si on construit des histogrammes on obtient l'aspect suivant :



5) Cinq résistances :

Ici le nombre des souches pentarésistantes est nettement plus élevé mais l'éventail des combinaisons est beaucoup plus étroit, ainsi qu'on peut en juger sur le tableau des antibiotypes.

a) L'association de loin la plus fréquente :

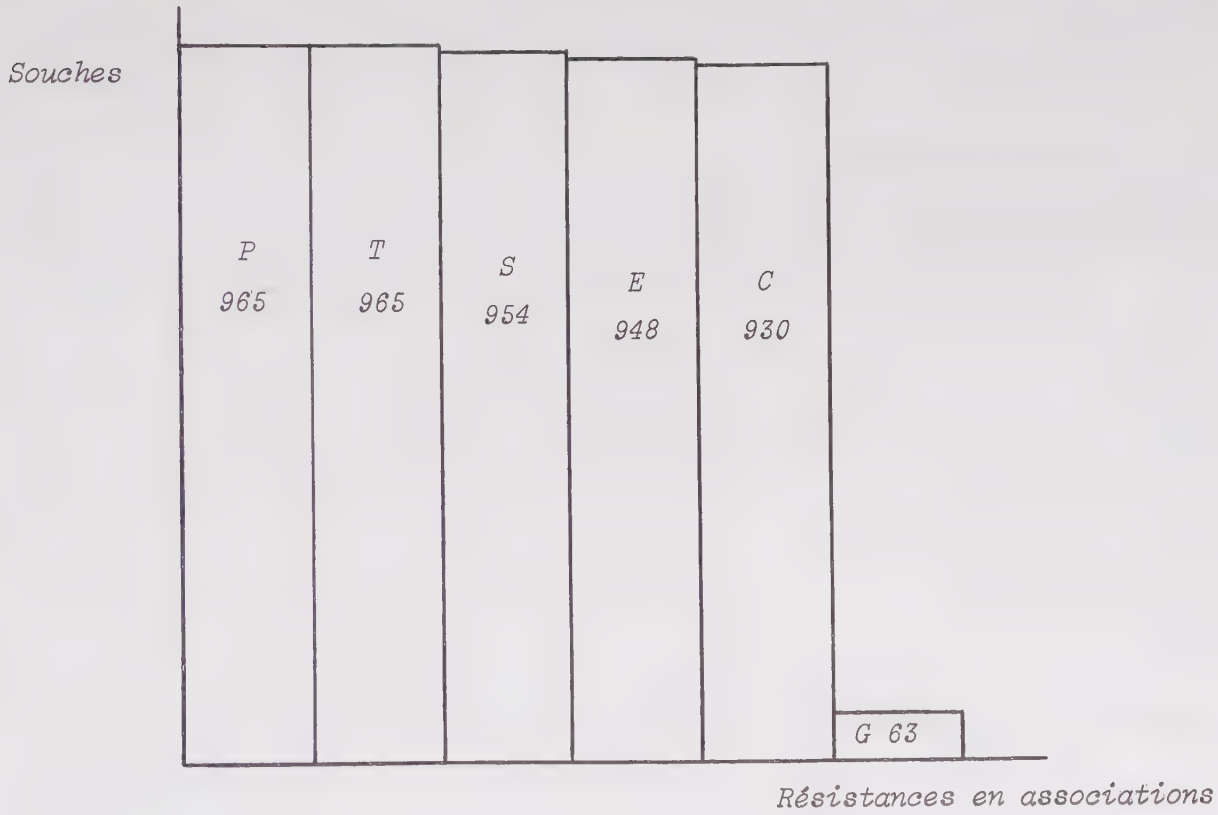
est PSTCE (92,41 %) des souches pentarésistantes). Ensuite les fréquences sont beaucoup plus faibles (3,58 % pour PSTEG et moins pour les autres).

b) Les résistances qui sont le plus souvent associées à d'autres :

sont P et T, avec 965 souches sur 976 (quatre fois en association).

Tous les autres sont 3 fois en association, les plus fréquentes étant, dans l'ordre : S (954 souches),
E (948 souches),
C (930 souches),
G (63 souches).

Ceci peut se représenter sur des histogrammes :



6) Six résistances :

L'éventail des combinaisons est ici aussi très restreint et de plus le nombre de souches hexarésistantes est le plus faible après le cas des souches tri-résistantes.

L'association de résistances la plus fréquente exclut la résistance au S.T. Et cette résistance présente ici son seul cas d'association, avec cinq autres résistances, mais dans de faibles proportions (18 souches).

G et B ne sont présents qu'une fois dans ces deux types d'associations ; toutes les autres résistances y sont représentées dans les deux cas.

7) Sept résistances :

Ici l'ordinateur n'a retenu aucune association, ce qui peut recevoir une explication comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

ESSAI D'EXPLOITATION DE CES RESULTATS.

1) Remarques préliminaires :

a) On peut dresser un tableau représentant pour chaque type de combinaison, les associations de résistances qui ont été les plus fréquentes :

	Combinaison la plus fréquente	*Nombre de souches*
2 antibiotiques	P T	299
3 antibiotiques	T S E	43
4 antibiotiques	P T S E	360
5 antibiotiques	P T S E C	902
6 antibiotiques	P T S E C G	89

On remarque d'emblée que la résistance à la Chlortétracycline se retrouve dans toutes ces combinaisons. Or l'étude des sensibilités nous montre que cet antibiotique n'est pas le moins actif vis-à-vis des staphylocoques. Il doit donc y avoir un mécanisme susceptible d'expliquer ce phénomène.

De plus trois autres résistances paraissent souvent associées aux autres, il s'agit de P, S et E.

b) D'autre part, ces associations de résistance présentent une différence très nette d'effectifs avec celles qui les suivent en fréquence :

Les différences vont du double à trente fois plus. De tels écarts ne sont pas sans signification, certainement.

c) Dans le cas de trois résistances associées :

Nous n'avons observé qu'un seul antibiotype (T S E) qui regroupe un petit nombre de souches (43). Ceci semblerait donc exclure le fait que la résistance à la Pénicilline soit liée de près à la résistance à la Chlortétracycline, puisque le seul cas où on trouve deux résistances associées à celle à la Chlortétracycline ne comprend pas P. Cependant, hormis ces cas des souches trirésistantes, P se retrouve toujours en même temps que T. Mais cela peut se faire par l'intermédiaire des autres résistances (en d'autres termes, le gène gouvernant la résistance à la Pénicilline G est peut-être éloigné ou indépendant de celui qui gouverne la résistance à la Chlortétracycline).

d) Nous n'avons eu aucun cas de résistance à 7 antibiotiques :

et le nombre des associations de 6 résistances est relativement restreint. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il y a peu de chances pour que les 7 caractères de résistance se transmettent ensemble.

e) Nous allons maintenant nous livrer à une étude des associations "de proche en proche" :

en commençant par les associations de deux résistances pour terminer par les associations de six résistances, en nous fondant sur l'examen des fréquences de ces associations.

2) Analyse des associations de deux résistances :

a) On peut regrouper les antibiotypes en les considérant tour à tour du point de vue de chacune des résistances :

P	T	299	souches	T	P	299	souches
	S	97	"		S	39	"
	E	42	"		E	28	"
	C	33	"		C	19	"
S	P	97	souches	E	P	42	souches
	T	39	"		T	28	"
	C	12	"				

b) Et pour ces quatre résistances nous devons tenir compte de l'indépendance certaine qui existe entre T et P (les chiffres élevés d'association que montrent ces deux résistances peuvent en rendre compte), indépendance démontrée par ailleurs (42, 47). On peut donc tenter d'entreprendre deux analyses séparées, en considérant d'abord les résistances par rapport à P puis par rapport à T.

Par rapport à P, l'association la plus fréquente est celle avec S (97 souches). Elle est deux fois plus fréquente que celle avec E et trois fois plus que celle avec C.

Par rapport à T, l'association la plus fréquente est également celle avec S (avec un nombre moindre de souches).

Cependant, l'association S E est très peu fréquente. Ces deux résistances ont donc très peu de chances d'être liées, d'autant plus qu'on constate qu'il y a nettement plus d'associations P E que d'associations T E (ceci est d'ailleurs corroboré par de nombreux travaux faisant état de l'existence d'une plasmide portant P et E).

Il reste donc deux possibilités :

- ou le gène de résistance à la Streptomycine est indépendant de T et de P,
- ou il serait plutôt lié à T mais assez éloigné, car les pourcentages de liaison sont faibles.

L'association de C et P à T est toujours dans les plus faibles proportions. Cependant C est associé à P dans une proportion voisine du double des fréquences d'association à T ou S. Il semble que l'analyse de ces antibiotypes ne permette pas d'aller plus loin.

3) Analyse des associations de trois résistances :

- Par rapport à la Pénicillino-résistance, aucune résistance n'y est associée. Cela confirme donc l'indépendance de P et de T.

- Le total des souches trirésistantes (donc S T E) est faible. Cela peut avoir deux significations :

. confirmation de la liaison S-T (cette association existe même quand il y a peu de cas),

. confirmation de l'éloignement des deux caractères par le faible nombre de souches.

- Mais cela ne résout pas le problème de E, qui apparaît lié ici à deux résistances auxquelles (selon les données des souches birésistantes) elle ne paraissait pas devoir l'être.

4) Analyse des souches tétrarésistantes :

a) Le total des souches tétrarésistantes est supérieur d'une centaine à celui des souches birésistantes :

Cela peut tenir au fait que, en étudiant les souches tétrarésistantes il y a plus de chances de faire apparaître les résistances liées à T ou à P qu'en étudiant les souches bi ou tri-résistantes : les liaisons à T, à P ou aux deux ont davantage de chances d'apparaître si on limite moins le nombre des combinaisons.

b) Si on reprend l'étude de proche en proche que nous avions faite pour les souches birésistantes, on aura les tableaux suivants :

P	S T E	360 souches		T	P S E	360 souches
	S T C	146 "			P S C	146 "
	E T C	87 "			P C E	87 "
	S C E	30 "			S C E	42 "
	S T G	13 "			P S G	13 "
C	P S T	146 souches		S	P T E	360 souches
	P T E	87 "			P T C	146 "
	S T E	42 "			T C E	42 "
	P S E	30 "			P C E	30 "
					P T G	13 "
E	P S T	360 souches				
	P T C	146 "				
	S T C	42 "				
	P S C	30 "				

- Par rapport à la Pénicillino-résistance, on observe d'abord une différence significative entre les associations les plus fréquentes : il y a deux fois plus de P + T S E que de P + T S C. Et de même on a deux fois plus de P + S T C que de P + T C E.

On a vu qu'on pouvait considérer T et P comme indépendants ; la différence de fréquences serait donc le fait de E et de C dans le premier cas. Et E étant lié à P comme de nombreux travaux l'on démontré, la plus faible fréquence de P S T C serait liée au fait que C est très éloigné ou indépendant de P, ou lié à T, ou bien indépendant des deux (ce qui paraît moins probable).

On retrouve 87 souches de P T C E, donc une association T-C dans un nombre encore important de cas, ce qui tendrait à confirmer qu'il n'y a pas indépendance des deux caractères. La fréquence plus basse par rapport à P S T C tient vraisemblablement au fait que cette combinaison inclut E et non S.

Les autres fréquences sont moins interprétables.

- Par rapport à la Tétracyclino-résistance, si on fait abstraction de P et E, on observe que l'association la plus fréquente est T S (519 souches tétrarésistantes) ; mais on retrouve T C avec une certaine fréquence (87 souches) et C se retrouve dans 188 souches avec S et T. Cependant T C est associé à E dans 129 souches. Compte tenu du fait que E est associé à P, on pourrait penser :

. soit que C est lié à S (mais l'étude des birésistances tendrait à infirmer cette conclusion),

. soit que C est lié à E, donc à P (ce qui est très improbable),

. soit que C est indépendant des deux.

Donc l'étude vue sous l'angle de l'association des résistances à T permet de constater la grande majorité des associations T-S et peut-être de confirmer la liaison de ces deux caractères ; mais en ce qui concerne C, il est beaucoup plus difficile de conclure.

- Par rapport à la résistance au Chloramphénicol, on dénombre 275 souches du type C T X X et 263 souches du type C P X X, donc une équivalence des fréquences d'association avec P et T. Cela tendrait à faire penser que C est indépendant de ces deux caractères (on dénombre également 218 souches du type C S X X et 159 C E X X. Si on pousse l'analyse à un caractère de plus, on trouve 188 souches C T S X et 117 souches C P E X. On voit donc que malgré une certaine équivalence des chiffres, il y a toujours une légère différence en faveur de l'association de C avec T ou S ou leur association.

Il est à remarquer qu'on retrouve 42 souches comportant S T E (il y en avait 43 parmi les souches trirésistantes), avec C en plus.

- Par rapport à la Streptomycino-résistance, le nombre de S P T E (double de celui de S P T C) confirmerait ce que nous avons vu plus haut (C rend compte de la différence s'il est moins lié à S T ou à P que E ne l'est à P, donc s'il est indépendant de P E ou de T S). On voit donc que l'analyse de la résistance au Chloramphénicol, vue sous l'angle des diverses associations, apporte des résultats très contradictoires.

- Les chiffres obtenus à partir des tableaux des associations à E et à G n'apportent que peu de renseignements.

5) Analyse des souches pentarésistantes :

- Ce cas représente les souches les plus nombreuses (au total 976). Cela peut s'interpréter comme pour les souches tétrarésistantes (avec cinq antibiotiques on a davantage de chances de faire apparaître les résistances associées à T ou P).

- Il y a une très grande disproportion entre les combinaisons P E T S C et P E T S G (en gros 30 fois plus de la première combinaison que de la seconde).

On peut penser que cela tient à la faiblesse de l'émergence de la résistance à la Gentamycine, par rapport à la résistance au Chloramphénicol. Et cela nous permettrait de dire que les résistances à la Gentamycine et au Chloramphénicol ont très peu de chances d'être liées (indépendance totale ou éloignement trop important).

- Si on réalise les mêmes tableaux que précédemment, on a les chiffres suivants :

P	E S T C	902 souches	T	P E S C	902 souches
	E S T G	35 "		P E S G	35 "
	C S T G	17 "		P C S G	17 "
	C E T G	11 "		P C E G	11 "
S	P E T C	902 souches	C	P E T S	902 souches
	P E T G	35 "		P G T S	17 "
	P C T G	17 "		P G T E	11 "
		G	P E T S	35 souches	
			P C T S	17 "	
			P E T C	11 "	

- Par rapport à la résistance à la Pénicilline, on note qu'il y a à peu près deux fois plus de P + E S T G que de P + C S T G. Cela tendrait à faire penser que la différence vient de C qui semble alors indépendant de P.

Le grand nombre de P E S T C tient à deux ordres de faits :

. On y retrouve P E et T S qui sont les associations semble-t-il les plus stables.

. Cette combinaison comprend C, qui d'une part est très souvent associé à T S ou à P E, et d'autre part est beaucoup plus fréquent que G, qu'on retrouve dans les trois autres types de combinaisons.

- Par rapport à la résistance à la Chlortétracycline, on observe qu'on a deux fois plus de T + P E S G que de T + P C S G. Cela peut tenir à différentes raisons :

. Liaison avec E plus fréquente que la liaison avec C. Or c'est peu probable sur ce que nous avons déjà vu.

. Plus faible probabilité de dissociation de P et de E (ce qui est beaucoup plus probable).

. Résistance au Chloramphénicol moins souvent liée à P et peut-être à T que la résistance à l'Erythromycine.

Il semble que les deux dernières hypothèses ne soient pas exclusives l'une de l'autre. Enfin, l'énorme différence de fréquence entre la première combinaison et les trois autres vient du petit nombre absolu de souches résistantes à la Gentamycine.

- Par rapport à la Streptomycino-résistance, les hypothèses vues plus haut sont également valables ici : S P E T C est très supérieur à S P E T G du fait de G. On a plus de S P E T G que de S P C T G du fait de la non-présence de E avec P, et de la présence de C (qui d'après ce que nous avons dit plus haut n'est pas forcément lié à P ou à T).

D'autre part S se retrouve toujours avec T sauf dans un nombre négligeable de souches.

L'examen des souches sous l'angle de la résistance au Chloramphénicol donne les mêmes conclusions.

- Du point de vue de G, le faible nombre des associations à d'autres résistances correspond d'abord à la faible probabilité d'avoir des souches résistantes à la Gentamycine. Et quand il y a association, celle-ci se fait toujours avec P et T (les souches tétrarésistantes l'ont également montré). Cela pourrait venir du fait que :

. soit G est indépendant des deux,

. soit il est lié à l'un d'eux mais trop éloigné sur le matériel génétique pour qu'on ait des fréquences élevées.

Les différences de fréquence peuvent être expliquées par l'association P E double de l'association P C et/ou par le nombre de S T supérieur à celui des E T.

6) Analyse des souches hexarésistantes :

- Leur nombre est relativement faible (il y en a 109 soit le nombre de souches le plus faible après les souches trirésistantes). Cela peut venir de deux choses : d'une part les structures génétiques supportant les gènes sont trop longues (et donc les gènes sont trop éloignés), et tous

les caractères ne passeront pas lors d'une transduction par exemple; d'autre part l'indépendance de certains de ces gènes a fort bien pu rendre peu probables certaines combinaisons.

- Une majorité se dessine cependant en faveur de l'association P E T S C G (il y en a cinq fois plus environ que de P E T S C B). Cette constatation n'est pas contradictoire avec ce que nous avons dit plus haut. En effet la totalité (à 2 souches près) des souches hexarésistantes comporte P E, T S et C, qui sont dans les autres souches étudiées les associations les plus fréquentes. La différence vient donc de l'émergence de la résistance au S. T. , à un taux cinq fois moindre de celle à la Gentamycine.

- Il n'y a pas de combinaison incluant G et B (et il en est de même dans les autres souches étudiées plus haut). On peut donc provisoirement, sur les données que nous possédons, conclure à leur indépendance.

- D'autre part les analyses précédentes ne nous ont pas permis de déceler s'il y avait une relation entre G et les autres résistances. Dans tous les cas les associations de G à d'autres résistances ont été de faible fréquence (même avec la Streptomycine, qui est pourtant un antibiotique de la même famille que la Gentamycine).

Chapitre Deuxième

ETUDE DES RESISTANCES CROISEES

Pour les raisons évoquées au chapitre précédent, nous n'avons pu établir comme cela avait été réalisé au cours de la période 1963-1967,une table de résistances croisées pour chacun des antibiotiques utilisés.Nous en avions beaucoup plus et il aurait pu être intéressant d'étudier l'évolution de ces résistances croisées.

Nous nous sommes donc limité ici aussi aux sept mêmes antibiotiques que pour les résistances associées, ayant choisi des antibiotiques qui soient représentatifs des familles les plus usuelles d'antibiotiques. Mais ce faisant nous avons omis des antibiotiques comme la Fucidine, la Novobiocine, les Pénicillines résistantes à la Pénicillinase, etc...,dont beaucoup n'ont pas été dénués d'intérêt au cours de cette étude.

Pour l'établissement de ce tableau nous n'avons pas modifié la méthode utilisée pour la période 1963-1967 (18) ; il est donc inutile de revenir sur son mode d'emploi :

- Ligne du haut : antibiotiques de référence.

- Colonne de gauche : antibiotiques confrontés aux antibiotiques de référence.

- Chiffres de gauche : effectif des souches résistantes à l'antibiotique confronté, parmi les souches résistantes à l'antibiotique de référence.

- Chiffres de droite : pourcentage correspondant (sur 100 souches résistantes à l'antibiotique de référence).

	Chlortétra-cycline		*Erythro-mycine*		*Strepto-mycine*		*Genta-mycine*		*Pénicil-line*		*Chloram-phénicol*		*S. T.*	
Chlortétra-cycline	2693		1716	91,8	1949	87,5	188	81,7	2341	76,5	1433	91,2	25	86,2
Erythro-mycine	1716	63,7	1868		1576	70,8	159	69,1	1699	55,5	1224	77,9	23	79,3
Strepto-mycine	1949	72,3	1576	84,3	2225		194	84,3	1988	65,0	1314	83,6	25	86,2
Genta-mycine	188	6,9	159	8,5	194	8,7	230		206	6,7	135	8,5	4	13,7
Pénicil-line G	2341	86,9	1699	90,9	1988	89,3	206	89,5	3058		1432	91,2	25	86,2
Chloram-phénicol	1433	53,2	1224	65,5	1314	59,0	135	58,6	1432	46,8	1570		22	75,8
S. T.	25	0,9	23	1,2	25	1,1	4	1,7	25	0,8	22	1,4	29	

Exemple :

Sur 100 souches résistantes à la Pénicilline, il y en a :

- 55,5 qui résistent à l'Erythromycine,
- 76,5 qui résistent à la Chlortétracycline,
- 65 qui résistent à la Streptomycine,
- 46,8 qui résistent au Chloramphénicol,
- 6,7 qui résistent à la Gentamycine,
- 0,8 qui résistent au S.T.

Donc en cas d'échec de la Pénicilline, le S.T. est l'antibiotique qui aura le plus de chances d'avoir un effet.

Par contre, parmi les souches résistantes au S.T., 86,2 % seront également résistantes à la Pénicilline, et c'est la Gentamycine qui aura alors le plus de chances d'agir (13,7 % de souches résistantes à la Gentamycine quand le S.T. n'agit pas).

On peut donc utiliser ce tableau comme une table de résistances croisées. Il est cependant trop incomplet pour donner une idée réelle de la résistance des staphylocoques à Pellegrin.

Il permet cependant de voir que la résistance croisée entre l'Erythromycine et la Gentamycine va dans le sens Gentamycine-Erythromycine: un staphylocoque résistant à la Gentamycine aura près de 70 % de chances d'être résistant à l'Erythromycine, alors que s'il résiste à cette dernière, il n'aura que 8,5 % de chances de résister aussi à la Gentamycine.

D'autre part, ce sont la Gentamycine et surtout le S.T. qui donnent les plus faibles pourcentages de résistances croisées avec toutes les familles. Et la résistance croisée entre ces deux antibiotiques va dans le sens S.T.-Gentamycine (un staphylocoque résistant au S.T. a 13,7 % de chances de résister aussi à la Gentamycine, alors que s'il résiste à la Gentamycine, il n'a que 1,7 % de chances d'être aussi résistant au S.T.).

Nous nous devons de faire remarquer que ces résultats demandent confirmation étant donné le petit nombre des souches testées sur le S.T. par rapport aux autres antibiotiques, et d'autre part que nous avons ici un abus de langage (il n'y a pas à proprement parler de résistance croisée, celle-ci s'exprimant à l'intérieur d'une même famille d'antibiotiques).

A noter également le fort pourcentage de souches résistantes à la Pénicilline parmi celles qui résistent à la Streptomycine (ce pourcentage n'est pas non plus négligeable en sens inverse). Cela semble donc consacrer la faillite d'associations classiques du type Pénicilline-Streptomycine dans le cas du staphylocoque. Et de façon générale, parmi les cinq antibiotiques "classiques" que nous avons envisagés, les pourcentages de résistances croisées sont tous supérieurs à 50, à l'exception des 46,8 % de souches résistant au Chloramphénicol.

De par les limites matérielles qui nous ont été imposées, cette étude des résistances croisées concerne donc peu d'antibiotiques et ne revêt qu'un intérêt limité.

Une telle étude, devenue très classique pour tous les cliniciens, si elle peut avoir une utilisation pratique (celle d'une table de références et de prévision qui demeurera cependant toujours sujette à caution dans l'ignorance du type exact du Staphylocoque et qui n'aura donc jamais qu'une portée locale étant donné les divergences des études réalisées à ce sujet), doit à notre sens devenir secondaire par rapport à l'étude des résistances associées, qui est encore pour beaucoup de points du domaine de la recherche. En effet, cette étude débouche sur des notions plus précises qu'une simple prévision car elle devrait permettre la localisation des gènes de résistance aux antibiotiques.

D I S C U S S I O N

Les multiples travaux consacrés au Staphylocoque et à son épidémiologie hospitalière et non hospitalière témoignent de l'importance qu'il a prise (et gardée) au cours des dernières années. DARGACHA faisant déjà cette remarque en 1968 (18) mais constatait que les nombreux travaux publiés sur le sujet n'étaient pas tous aisément comparables, et il envisageait les techniques de l'antibiogramme.

On peut faire de même en ce qui concerne les critères de pathogénicité : au cours de notre étude nous avons tenu compte de quatre critères :

- Fermentation du Mannitol.
- Staphylocoagulase.
- DNAse.
- Pigmentation, de façon plus relative.

Il peut être utile de discuter du choix de ces tests et l'attitude des différents auteurs sur ce sujet est assez contradictoire.

Les uns ne tiennent compte que d'un seul caractère, qui est soit la Coagulase (2, 4, 22, 34, 71, 79, 23, 41 ; ARNAUD remarque d'ailleurs que cela n'implique pas que les Staphylocoques ainsi testés soient réellement pathogènes), soit l'activité hémolytique (7), soit la Coagulase ou le Mannitol (86).

D'autres tiennent compte de deux critères parmi lesquels on retrouve toujours la Coagulase, associée soit au Mannitol (10,82), soit à la DNAse (38), à la Phosphatase (54), à la pigmentation (77) ou à la morphologie (21). Il faut mettre à part CUCCHI et al. qui ont réalisé une étude sur des Staphylocoques blancs coagulase négatifs (15).

D'autres auteurs se réfèrent à trois critères de pathogénicité qui incluent en plus de la Coagulase et du Mannitol, la Gélatinase (29),

la pigmentation (46), l'activité hémolytique (53) ou phosphatasique (80).

Enfin, certains vont jusqu'à quatre caractères dont trois sont la Coagulase, le Mannitol et l'activité hémolytique, et dont le quatrième est la pigmentation (81), la DNAse (63), ou l'association à la culture sur gélose au cristal violet et l'isolement répété du germe (55). CAUDIES (12) tient compte également de quatre critères qui sont : la morphologie, le type respiratoire, la fermentation du glucose, la présence d'une coagulase (libre et liée) et d'une DNAse.

D'autres auteurs, comme VEYSSIER et PILLET, décident que finalement, la production d'une coagulase et d'une ou plusieurs toxines (α, β, γ) peut être retenue comme critère de pathogénicité, en dehors de la pigmentation, qu'ils réservent à la différenciation des souches lors de l'isolement (67,84).

BUISSIERE et al. (67), au point de vue plus fondamentaliste, distinguent dans les Staphylocoques pathogènes trois groupes possédant un équipement biochimique homogène :

- d'abord une activité phosphatasique intense ;
- réduction des nitrates et du bleu de Méthylène ;
- un ensemble de glucides fermentés à peu près constamment ;
- une activité lipasique ;
- une activité aminopeptidasique sur les substrats contenant de la Leucine ;
- une activité trypsique nulle en l'absence de plasma et correspondant à la coagulase en présence de plasma.

Mais les techniques utilisées pour arriver à ce résultat sont peu compatibles avec les examens de routine pratiqués habituellement.

DULONG de ROSNAY et al. (67) ont une position plus nuancée en ce qui concerne le point de vue du laboratoire de biologie clinique :

- Tenant compte du fait que le milieu de Chapman est plus inhibiteur que le milieu de Baird-Parker, un passage sur bouillon B.H. pourrait permettre à certaines souches de récupérer la possibilité même de pousser sur le milieu de Chapman, ou celle d'attaquer le Mannitol.
- Il est, de plus, difficile de déterminer les critères de pathogénicité d'une façon qui soit comparative en raison de l'hétérogénéité des méthodes utilisées.
- Ses conclusions sont donc les suivantes :
  - . Etude de la coagulase et lysotypie des souches coagulase positives.
  - . Pigmentation dorée, bien que ce caractère ne soit pas formel.
  - . Attaque du Mannitol, Hémolysine, DNAse, sont utiles mais non spécifiques.

VIALLIER (85) rejoint ces conclusions et, selon lui, actuellement, "aucune définition de la qualité pathogène d'un Staphylocoque ne peut satisfaire à la fois le biologiste et le clinicien". Et toute souche de Staphylocoque isolée doit être étudiée du point de vue de son activité biochimique et enzymatique avant d'être retenue comme pathogène. Pour VIALLIER, le premier test à faire est l'attaque du Mannitol (mais un certain nombre de Staphylocoques pathogènes ne donnent que tardivement ou pas du tout de virage en 24 ou 48 heures). Il faudra donc faire un deuxième test qui sera la recherche de la staphylocoagulase (qui joue un rôle important dans le mécanisme de l'infection), qui est à peu près universellement adoptée. Ce n'est que quand il y aura des discordances ou des doutes qu'on recherchera les phosphatases acides, la DNAse et les différentes hémolysines, mais pas dans le cadre d'un examen de routine. Il ajoute qu'actuellement aucun crédit ne doit être accordé à la pigmentation.

C'est en gros la méthode que nous avons suivie, mais d'une manière plus systématique :

- L'attaque du Mannitol en sachant qu'elle n'est pas spécifique et qu'elle peut manquer.
- La coagulase.
- La DNAse dans le but de gagner du temps au cas où il y aurait doute ou discordance.
- La pigmentation qui est classique, mais (nous avons déjà dit que ce travail incluait les Staphylocoques blancs qui ont été reconnus responsables de processus pathologiques, notamment dans les endocardites) nous n'y avons accordé qu'une importance relative.

Un autre problème concernait également les aspects techniques de notre étude ; il s'agissait de l'antibiogramme lui-même dans son principe, et de son interprétation, notamment en ce qui concernait les souches limites. Selon CHABBERT (67) "le critère idéal pour départager les antibiotiques serait l'étude de la dynamique de disparition des Staphylocoques vivant dans les foyers infectieux des différentes sortes de staphylococcies soumises au traitement antibiotique". Et l'antibiogramme, avec ce qu'il a d'artificiel, ne fait que pallier l'impossibilité de cette étude dans la plupart des cas. D'autre part, il n'est que partiel, et il faudrait, dans le choix d'un antibiotique, s'orienter sur la C.M.I., le taux sanguin de l'antibiotique et surtout la fixation aux protéines plasmatiques et la diffusion tissulaire de l'antibiotique. Enfin pour CHABBERT deux choses sont importantes : d'une part le fait que l'antibiogramme s'adresse à des germes en phase exponentielle de croissance, alors que le Staphylocoque (chez le porteur sain ou à l'intérieur d'un abcès évolutif) est le plus souvent en croissance ralentie ; il serait donc plus intéressant de mener une étude sur des germes en état de vie ralentie. D'autre part certains antibiotiques (Macrolides et Pristinamycine) ont la propriété de se fixer de façon cumulative dans le germe (bactériopause) : en plus de l'arrêt de

multiplication qu'induit ce phénomène, on constate la perte du pouvoir pathogène.

Ces considérations sont reprises dans leur ensemble par DUVAL (19). BEGUE, d'autre part, signale que l'antibiogramme couramment utilisé par la méthode des disques, n'est qu'un indicateur de bactériostase, dont les résultats diffèrent souvent de l'étude du pouvoir bactéricide du sérum (qui est souvent beaucoup plus pessimiste) ; il semble donc nécessaire, dans les cas de staphylococcies sévères, d'associer les deux examens pour avoir une juste idée du comportement du germe. Cependant, l'antibiogramme bactériostatique peut suffire dans le cas des staphylococcies courantes (6). TAMALET, PELOUX et Le Van THOAN tirent dans l'ensemble les mêmes conclusions (80).

Cependant, la majorité des auteurs (dont nous faisons partie) fait confiance à l'antibiogramme bactériostatique par la méthode des disques, pour au moins deux raisons :

- Sa simplicité d'application : le calcul des diamètres d'inhibition,donc de la C.M.I. du germe, est simplifié par rapport aux méthodes de dilution (qui sont souvent plus justes).
- C'est quand même un examen qui permet une bonne approximation dans la majorité des cas : toutes les staphylococcies n'ont pas la gravité des septicémies ou d'autres affections. A ce moment une concentration bactériostatique suffit à empêcher le développement du germe, donnant à l'organisme le temps d'enrayer le processus infectieux.
- On peut toujours, dans les cas sévères, le compléter par une étude du pouvoir bactéricide du sérum.

Nous devons toujours cependant conserver à l'esprit le caractère artificiel de l'antibiogramme bactériostatique sur gélose.

Cette notion se retrouve d'ailleurs quand on doit classer les germes selon leur sensibilité. Certaines souches résistantes par une méthode de routine ne le sont plus par une méthode plus affinée (38). Il semble donc difficile de déterminer la résistance d'une souche et de vouloir comparer différents travaux (d'autant plus que les méthodes varient selon les auteurs).

La grande diversité constatée dans les techniques rend très délicat à discuter le problème des souches limites en bactériostase. De plus, quand il s'agit de la méthode des disques, les diamètres d'inhibition varient selon les auteurs.

Nous avons donc ici plusieurs paramètres susceptibles de varier et toute discussion sur ce sujet devrait d'abord avoir pour base une uniformisation des techniques.

Plusieurs attitudes peuvent être adoptées vis-à-vis de ces souches limites. Très peu d'auteurs en font état et la plupart les éliminent de leur étude de sensibilités, les considérant comme si elles étaient résistantes

(2, 18, 80). Nous avons fait de même mais à l'inverse, pour notre étude des résistances (et singulièrement des polyrésistances), nous avions besoin de n'avoir que des souches réellement résistantes. Nous avons donc considéré à ce moment les souches limites comme si elles étaient sensibles. L'erreur que nous avons introduite ainsi n'est pas très grande,car pour chaque antibiotique, le nombre des souches limites ne dépassait pas cinq pour cent du total des souches testées. Et d'autre part, nous disposions ainsi réellement des souches sensibles et des souches résistantes, et d'elles seules.

Cette discussion sur les souches limites semble actuellement tendre à se périmer, sachant qu'elle met en jeu au moins deux problèmes pratiques :

- D'abord la lecture de l'antibiogramme : le résultat "limite" est le plus souvent une question d'appréciation de la part de la personne qui lit l'antibiogramme, et qui doit tenir compte de la plus ou moins grande diffusibilité de l'antibiotique dans la gélose.
- Ensuite et surtout la dose correspondant à la C.M.I. : une dose donnant une souche "limite" donnera certainement une souche sensible si on l'augmente (85). Donc, vu sous cet angle, le problème des souches limites se rapportera à une adaptation de la posologie.

Et ces deux problèmes ne sont pas réellement des obstacles, si on connaît les doses donnant les C.M.I. limites.

Cependant du point de vue d'une attitude pratique, le fait de répondre "limite" n'est satisfaisant ni pour le biologiste ni pour le clinicien. En effet, l'augmentation des doses rendra cette souche sensible, mais on ne peut les augmenter indéfiniment pour des raisons évidentes de toxicité. Il semble donc que la discussion sur les souches "limites" devrait se résumer au classement des souches limites dans les souches résistantes ; c'est d'ailleurs le résultat qu'interprète le clinicien.

Envisageons maintenant l'étude des sensibilités globales, tout d'abord par rapport à la période précédente. On peut faire deux remarques principales :

- Le nombre des antibiotiques majeurs a augmenté. En effet, à un groupe de 6 antibiotiques comportant Pristinamycine, Virgimycine, Fucidine, Rifamycine S.V., Céphalosporine et Kanamycine (qu'on retrouve dans la période 1967-1971), on observe l'adjonction de nouveaux antibiotiques (Gentamycine, Novobiocine, S.T.), ainsi que l'élargissement de trois familles (céphalosporines, aminosides et rifamycines), ce qui porte à 14 le nombre de ces antibiotiques majeurs. Il faut remarquer l'ascension très importante d'un antibiotique par rapport à la période précédente :

  . la Novobiocine : de 54 % à 81,36 %.

Le relèvement de cet antibiotique était déjà amorcé en 1967.

La Gentamycine, la Rifampicine et le S.T. sont des antibiotiques d'introduction relativement récente qui paraissent être des acquisitions tout à fait intéressantes en matière de thérapeutique anti-staphylococcique.

- La sensibilité du Staphylocoque a augmenté vis-à-vis de tous les antibiotiques. Cela s'exprime aussi bien pour la Pristinamycine (95,65 contre 84 %) que pour la Pénicilline G (21,06 contre 14 %).

  Mais cette augmentation paraît beaucoup moins marquée pour d'autres antibiotiques d'activité plus moyenne : ainsi l'Erythromycine ne "bouge" presque pas (50,75 % contre 50 %), et pour les tétracyclines : à partir de 31 %, la Doxycycline montre une petite augmentation (34,43 %) et la Chlortétracycline est la seule à voir son activité diminuer (30,54 %).

Après avoir constaté ces deux faits il paraîssait intéressant de comparer nos résultats à ceux des autres auteurs (à peu près aucun n'a fait état du S.T.) : on constate des discordances importantes :

- D'abord pour les Pénicillines : pour la Pénicilline G, les uns ont des résultats très supérieurs (17, 46, 63, 75, 82) ou très inférieurs (10, 38, 53). Il y a également des différences (moins importantes) dans le sens d'une plus grande sensibilité (32, 46, 21, 81), ou d'une plus grande résistance (2, 8, 19, 43, 80) ; enfin d'autres auteurs ont obtenu des résultats comparables aux nôtres (9, 29, 33, 34, 46, 85).

  On peut faire la même constatation pour la Méthicilline, les uns donnant des valeurs supérieures (8, 46, 63) à très supérieures (17, 29, 32, 33, 46, 53, 75, 81, 82, 85) ; cependant deux auteurs seulement ont donné des pourcentages de sensibilité peu différents des nôtres (46, 19), et un seul a donné des résultats inférieurs (80). Il semble donc que pour la Méthicilline, les résultats des différents auteurs soient plus optimistes que les nôtres. Pour l'Oxacilline, en dehors des discordances en plus (17, 33, 53, 75, 82, 85) ou en moins (46, 80), tous les autres auteurs donnent des valeurs voisines des nôtres (46, 63, 8, 19). Il est donc ici très difficile de se faire une idée précise d'après la littérature. De même, l'Ampicilline semble avoir connu, selon les auteurs, des fortunes diverses : les uns ont des résultats très bons (10, 17, 29, 46, 82) ou bons (46, 75), les autres des chiffres médiocres (33) à très mauvais (53, 8, 80). Seul VIALLIER (85) a des résultats semblables aux nôtres.

- En ce qui concerne les Tétracyclines, ici aussi de nombreux auteurs signalent soit des résultats excellents (17, 19, 29, 32, 46, 75, 82), soit meilleurs que les nôtres (8, 34, 38, 53, 81) ; trois seulement signalent de très mauvais résultats (43, 80) ou des résultats inférieurs aux nôtres (21). Et BEERENS et DROPSY (in 46) de même que PERRIN (63) et VIALLIER (85) ont des pourcentages de sensibilité comparables aux nôtres.

Il semblerait donc que nos résultats concernant les tétracyclines soient plus pessimistes que ceux des autres auteurs.

- Pour le Chloramphénicol, la grande majorité des auteurs donne des résultats soit excellents, et souvent supérieurs à 90 % de souches sensibles (17, 19, 29, 32, 43, 46, 63, 75, 82, 85), soit égaux ou meilleurs que les nôtres (21). Seul deux auteurs ont eu des résultats beaucoup plus médiocres (10, 80). Ici donc nos résultats semblent encore nettement plus pessimistes que ceux de la plupart des auteurs qui ont testé le Chloramphénicol.

- Parmi les Aminosides, la plupart des auteurs font état de pourcentages de sensibilité à la Streptomycine supérieurs aux nôtres (8, 46) ou excellents (17, 19, 32, 46, 75, 82), mais de nombreux travaux concluent à des chiffres plus faibles (10, 29, 34, 81) à très médiocres (43, 80). Cependant certains ont les mêmes chiffres (9, 21, 46, 53, 85). Pour la Kanamycine, les chiffres qu'on trouve dans la littérature sont ou voisins des nôtres (38, 63), ou nettement supérieurs (8, 9, 10, 19, 29, 33, 46, 53, 81, 82, 85). Seul TAMALET est plus pessimiste que nous (80).

- En ce qui concerne les Macrolides, ici aussi la grande majorité des auteurs conclut à une plus grande sensibilité que celle que nous avons observée. Seuls trois auteurs ont trouvé des chiffres inférieurs (38, 63, 80).

- Les autres discordances sont rapportées par trop peu d'auteurs pour qu'o qu'on puisse y accorder une grande valeur dans cette discussion ; il faut cependant noter que la Métampicilline et l'Hétacilline ont paru très faiblement actives à TAMALET, de même que pour lui, la Pristinamycine n'aurait eu qu'une activité très moyenne. DUVAL rapporte la même observation pour la Céphaloridine et la Céphalotine, alors qu'il semble avoir les plus grandes satisfactions avec Rifamycine, Novobiocine et Fucidine.

L'examen de la littérature montre donc que les discordances les plus importantes apparaîssent pour les antibiotiques les plus classiques, mais aussi pour certains macrolides.

En revanche, pour les Céphalosporines, la Fucidine et la Novobiocine, la Gentamycine et les Synergistines, tous les auteurs s'accordent (à quelques exceptions près : 4, 8, 10, 38, 17, 80, 19, 46, 85) à trouver des chiffres soit équivalents, soit supérieurs aux nôtres.

D'autre part, toutes les considérations précédentes viennent confirmer que le calcul des pourcentages de sensibilité en en extrayant les souches limites donne un caractère plus pessimiste à l'allure de la statistique. Néanmoins, pour les antibiotiques que nous avons qualifiés de majeurs (et où l'ancienneté de l'utilisation est suffisante pour avoir été testée par un nombre assez important d'auteurs), nos résultats concordent en général assez bien (sauf dans le cas de la Kanamycine).

Il reste cependant fort discutable de vouloir comparer des statistiques de sensibilité d'un germe à des antibiotiques, étant donné le nombre des paramètres susceptibles de varier ; de plus, la sensibilité intrinsèque du germe varie beaucoup d'un hôpital à un autre ; il faut donc être prudent pour les comparaisons.

Nous avons ensuite procédé à l'étude des sensibilités en fonction des années. Au cours de la précédente période, la caractéristique majeure d'à peu près tous les antibiotiques était de présenter un minimum en 1964 et 1965, marquant ainsi une notable diminution par rapport à 1963 ; ensuite les courbes tendaient à peu près toutes à remonter. Les exceptions concernaient la Kanamycine et la Fucidine (maximum en 1965 et 1966), et la Rifamycine S.V. qui avait un maximum en 1964.

Si nous considérons les résultats que nous obtenons, nous observons plusieurs choses :

- La majorité des courbes présente une allure plutôt oscillatoire, dont la périodicité semble être d'environ trois ans, les maxima se situant en 1967-1968 et 1969 et les minima en 1970, avec une tendance à une meilleure sensibilité en 1971.

  Il y a des exceptions que nous avons signalées déjà (ainsi l'Oléandomycine présente une courbe de périodicité plus courte et la Lincomycine n'a aucun aspect de ce type). D'autre part, cette périodicité ne se révèle, pour certains antibiotiques, que par un fléchissement dans l'augmentation des souches sensibles (Novobiocine, Gentamycine, Céphaloridine, Fucidine).

  Cette allure oscillatoire des courbes serait peut-être à rapprocher d'un phénomène décrit par VOLTERRA et qu'il a baptisé "courbe de la proie et des prédateurs", en prenant l'exemple des requins de la Mer Adriatique, qui se nourrissent de soles ; au bout d'un certain temps, la population des soles diminue beaucoup du fait de la voracité des requins, mais la conséquence immédiate est que les requins, ne trouvant plus de soles pour s'alimenter, ne tardent pas à voir leur population diminuer également : les soles profitent de cette diminution dans la population des requins pour se repeupler et le cycle se poursuit ainsi selon une courbe similaire . Il y aurait peut-être ici une analogie à faire avec la consommation d'antibiotiques et la population microbienne de l'hôpital, avec ce qu'elle a d'hétérogène (cf. Introduction).

- Si l'on compare d'autre part l'allure de ces courbes et le nombre d'antibiogrammes effectués par années, on voit que les évolutions sont à peu près superposables : les maxima se situent en 1968 (et 1969 pour les antibiogrammes) et en 1971.

  Il ne semble donc pas que l'augmentation du nombre des antibiogrammes effectués sur les souches de staphylocoques soit liée à une recrudescence de souches plus résistantes aux antibiotiques, bien au contraire,

puisque ces germes se sont révélés plus sensibles. Cela serait plutôt à rapprocher d'épidémies locales dans les services (comme en Urologie, en 1968, en Cardiologie et à un degré moindre en Clinique Traumatologique et à la Clinique Rhumatologique à la même date). Cette augmentation périodique du nombre des souches de staphylocoques pathogènes ne semble pas être très inquiétante, du moins sur les résultats in vitro. Sur le plan des résultats cliniques il semble qu'il faille être plus prudent.

- La tendance générale des courbes que nous avons obtenues est à l'augmentation de la sensibilité des staphylocoques aux antibiotiques in vitro, si l'on considère l'ensemble de la période 1963-1971. Les exceptions sont rares et même la Paromomycine et la Lincomycine obéissent à cette évolution. Seules l'Oléandomycine et l'Erythromycine semblent davantage stagner. Nous n'avons pas ici de phénomène de résistance secondaire à l'utilisation d'un antibiotique, tel que le décrit FORFAR pour l'Erythromycine (22).

- Enfin, nous n'avons pas constaté d'originalité marquante dans le comportement de la Méthicilline par rapport à celui des autres Pénicillines semi-synthétiques résistantes aux pénicillinases comme l'Oxacilline (si ce n'est des variations un peu plus marquées).

D'autres auteurs se sont également livrés à une étude en fonction du temps. ARNAUD (2), GULISANO (25), ROSENDAL (70), ROUNTREE (71), STADTSBAEDER (77), TAIDI (79), trouvent des résultats notablement différents des nôtres, que ce soit pour l'allure générale des courbes (certains n'ont d'ailleurs pas poussé leur étude sur plus de deux ans et il est difficile d'interpréter leurs résultats) ou pour l'évolution de chaque antibiotique au fil des années. D'autres présentent des résultats qui concordent partiellement avec les nôtres : MORBIDELLI (51) constate une évolution approximativement cyclique, mais les maxima et minima d'activité ne se situent pas aux mêmes années. De même, THABAUT (82) constate entre 1965 et 1968 une augmentation générale des sensibilités, mais avec pour la plupart des antibiotiques une meilleure activité en 1966 et 1967. Il constate dans le même temps une augmentation des souches sensibles à tout.VIALLIER se rapproche de nos résultats pour la Novobiocine, le Chloramphénicol, les Tétracyclines, l'Oléandomycine, l'Erythromycine, la Pristinamycine et la Virgimycine, mais en diffère pour les Pénicillines, les Rifamycines, la Kanamycine et la Spiramycine, tout en constatant au total une légère tendance à l'augmentation des sensibilités.

Enfin, d'autres auteurs trouvent à peu près les mêmes résultats que nous (11, 26, 52, 84).

Cette rapide revue de la bibliographie ne nous permet pas de tirer de conclusions majeures pour les raisons que nous avons exposées plus haut. Elle permet cependant de situer notre étude parmi celles qui constatent d'une façon générale une évolution vers une plus grande sensibilité du germe. Il ne faut pas, pensons-nous, accorder trop d'importance aux

divergences plus fines, car cela pourraît être une source d'obscurité et n'apporterait pas beaucoup d'éléments positifs.

Nous allons maintenant comparer nos résultats concernant l'étude des sensibilités en fonction des prélèvements, à la période précédente.

Dans le cas des Pénicillines, l'Oxacilline, la Méthicilline et l'Ampicilline présentent une nette augmentation d'activité par rapport à la période précédente. Seule la Pénicilline a une augmentation d'activité plus faible. Pour tous, l'augmentation de l'activité a été plus faible sur les souches isolées de Crachats.

Le comportement des Aminosides est plus hétérogène, tant sur le plan des sensibilités des différents prélèvements (les Pertes présentent curieusement les souches les moins sensibles à la Gentamycine, et la Kanamycine, alors que les Hémocultures et les Séreuses sont les prélèvements les plus sensibles à tous les aminosides). La Streptomycine enregistre une diminution de son activité sur les souches isolées de Crachats, Hémocultures et Pertes, alors que la plus grande progression de la Kanamycine concerne les staphylocoques isolés des Pertes.

Les Synergistines enregistrent une augmentation des sensibilités des souches de tous les prélèvements (plus marquée pour la Virgimycine, qui semble perdre du terrain sur les souches des Pus et des Crachats).On note ici aussi (et cela n'a pas changé par rapport à la période précédente) un minimum sur les souches isolées des Pertes.

Pour la Novobiocine et la Fucidine il y a également une augmentation générale des sensibilités sauf en ce qui concerne les Pertes pour la Fucidine. L'augmentation de sensibilité la plus importante concerne les Crachats pour ces deux antibiotiques.

La Rifamycine S.V. enregistre également une augmentation de toutes les sensibilités (Hémocultures et Coprocultures surtout), mais fait apparaître un minimum d'action sur les Pertes (qui n'existait pas dans la période précédente). De plus les Crachats ont très peu progressé.

Les comparaisons concernant les Céphalosporines ne sauraient être qu'approximatives, car celle qui avait été testée dans la période précédente avait reçu l'appellation de la famille, sans plus de précisions. C'était un antibiotique d'administration parentérale. Nous en disposions de trois, dont deux d'administration parentérale. Au cours de la période 1963-1967, les prélèvements les plus résistants étaient les Pertes et les Urines. Cela se retrouve pour la Céphaloridine, avec seulement le décalage des pourcentages vers le haut. Avec la Céphalexine on a des différences beaucoup moins homogènes, tenant vraisemblablement aux propriétés chimiques différentes : elle paraît moins active sur les Crachats et plus active sur tous les autres Prélèvements et surtout les Pertes.

Parmi les antibiotiques d'activité moyenne, la Spiramycine voit toute sa courbe décalée vers le haut, les Coprocultures représentant

toujours les prélèvements les plus résistants malgré leur forte augmentation de sensibilité ; pour l'Erythromycine, quatre prélèvements sont devenus plus résistants (Pus, Pertes, Hémocultures et surtout Crachats).Parmi les Tétracyclines, une seule avait été testée lors de la période 1963-1967 : la Chlortétracycline, qui enregistre de 1967 à 1971, une baisse de son activité sur à peu près tous les prélèvements. Le Chloramphénicol enregistre au contraire une augmentation des sensibilités de tous les prélèvements sauf les Crachats.

De ce démarquage quelques points particuliers peuvent ressortir :

- D'abord la tendance générale des souches de tous les prélèvements à une plus grande sensibilité, sauf en ce qui concerne les Tétracyclines.
- Ensuite, sur le plan évolutif, on note beaucoup de cas particuliers, mais il semble ressortir que les Crachats se trouvent souvent, soit avoir très peu augmenté de sensibilité, soit avoir diminué (sans pour autant qu'ils soient les prélèvements les plus résistants). Les Pertes posent un problème difficile à résoudre : elles représentent un minimum d'action pour des antibiotiques traditionnellement très actifs. Or, si cela pouvait déjà s'observer pour la Pristinamycine et la Virgimycine au cours de la période précédente, cela est nouveau pour beaucoup d'autres. Ce phénomène est d'autant plus curieux qu'il ne s'observe pas pour les antibiotiques d'activité moyenne à faible.

  Les autres prélèvements ne présentent pas de modifications majeures de leur sensibilité et les Hémocultures, les L.C.R. et les Séreuses continuent de se trouver régulièrement parmi les plus sensibles.

Plusieurs auteurs se sont également penchés sur cette question.

BRAVO-OLIVA (10), étudiant la sensibilité de 345 souches de diverses provenances, trouve que celles qui sont isolées d'Urines sont les plus résistantes à la Pénicilline, mais résistent également bien à la Streptomycine, la Kanamycine et au Chloramphénicol, et c'est sur elles, selon lui, que la Fucidine a son minimum d'activité. Il note également un haut niveau de résistance des exsudats divers aux mêmes antibiotiques et à l'Ampicilline.

KLASTERSKY (38), sur 132 souches, a trouvé 22 souches résistant à l'Oxacilline dans des plaies et 16 dans le tractus respiratoire, alors qu'il n'en trouvait aucune dans le sang.

ROSENDAL et BULOW (70), sur 65 000 souches testées au Danemark, de 1961 à 1965, vis-à-vis de Pénicilline, Tétracycline et Erythromycine, trouvent une bonne activité de la Tétracycline sur les Urines et les Selles, mais un doublement des souches résistantes. Pendant ce temps, la résistance de ces prélèvements à l'Erythromycine est multipliée par 15 et celle à la Pénicilline a augmenté de 13 %. On retrouve la notion de l'augmentation des résistances pour les Crachats. Donc ici il y a des discordances avec nos résultats.

NENNA, COURBON et DERRIDA (55), étudiant les souches isolées d'Hémocultures, trouvent 14 % de souches sensibles à tout (et conseillent dans ces cas d'utiliser la Pénicilline), les meilleures activités étant le fait de Pristinamycine et Virgimycine, Kanamycine, Oléandomycine et Spiramycine. On retrouve donc ici la notion de la grande sensibilité des Hémocultures.

ROUPAS et PIGUET (2081 souches isolées d'Urines), trouvent une grande activité de Pristinamycine et Rifamycine et une bonne activité de la Céphaloridine ; il y a ensuite un groupe d'antibiotiques d'activité moyenne (Chloramphénicol, Erythromycine et les deux Tétracyclines), les Urines étant très résistantes à la Pénicilline, l'Ampicilline et la Streptomycine (72).

ZAK, HAWIGER et JELJASZEWICZ (87) ont étudié les souches de staphylocoques isolés de Pus dans 16 laboratoires différents. Ils ont noté leur résistance à peu près totale aux Pénicillines naturelles (de même que pour les staphylocoques isolés de Coprocultures) alors qu'à peu près toutes les souches étaient sensibles aux Pénicillines semi-synthétiques, ainsi qu'à la Céphaloridine. Ils ont de plus constaté un assez haut niveau de résistance croisée entre Erythromycine et Spiramycine, mais pas avec l'Oléandomycine ; la Pristinamycine était active à 100 % et ils ont constaté également une très bonne activité de la Fucidine, de la Lincomycine et de la Rifamycine, alors que la Novobiocine baissait de façon continue. Les autres antibiotiques étudiés avaient à peu de chose près l'activité que nous leur avons trouvée.

Tous ces travaux peuvent apparaître assez contradictoires, mais nous y trouvons cependant ici et là quelques confirmations, notamment sur la sensibilité des staphylocoques isolés d'Hémocultures et sur la bonne activité de la Pristinamycine, de la Rifamycine et de la Céphaloridine, sur les staphylocoques urinaires.

Nous avons ensuite mené une étude globale, puis analytique des sensibilités des staphylocoques par services.

Si on considère le nombre de prélèvements envoyés au fil des années par les différents services, on peut dégager plusieurs tendances (parmi les services qui faisaient partie de l'étude précédente) :

- Soit augmentation du nombre des prélèvements de 1963 à 1966 ou 1967, plateau de 1966-1967 à 1969 et diminution ensuite. C'est le cas de la Maternité, de la Cardiologie, de la Clinique Médicale ; on peut en rapprocher l'évolution de l'Urologie.
- Soit plateau de 1963 à 1971 (O.R.L., Dermatologie, qui a trop peu de prélèvements pour que ce soit significatif) ou de 1967 à 1971 (Clinique Traumatologique, alors qu'il y avait eu avant une augmentation régulière).

- Soit augmentation jusqu'en 1969 et 1970 : c'est le cas de la Clinique Chirurgicale et de T.G. Traumatologie.
- Deux services ont des évolutions différentes de ces types : la Clinique Obstétricale a deux maximums (1963 et 1968) et la Clinique des Maladies Infectieuses où on constate une nette augmentation qui semble se poursuivre.

On a donc une tendance générale à la diminution du nombre des prélèvements à staphylocoques que le laboratoire a reçus et cela semble être le fruit d'une politique efficace au niveau de chaque service sur le plan épidémiologique. Il est intéressant de constater ici que les services de Traumatologie ont un comportement différent, et que le voisinage du service des Brûlés ne semble pas avoir entraîné de problèmes particuliers d'hospitalisme.

En ce qui concerne les prélèvements envoyés par les services qui ne faisaient pas partie de l'étude précédente, on note au Déchocage une nette augmentation en 1970-1971, un plateau pour la Néphrologie et le service des Brûlés (mais très petit nombre de prélèvements), et une légère diminution pour la Rhumatologie.

Du point de vue des sensibilités, on retrouve la nette tendance à l'augmentation des sensibilités de façon générale (Cardiologie, Clinique des Maladies Infectieuses, Clinique Traumatologique, Urologie, Maternité). Le service qui enregistre le plus d'augmentation des résistances est la Clinique Chirurgicale, surtout pour les antibiotiques d'activité moyenne. Dans les autres services, les antibiotiques qui ont le plus perdu de leur activité sont également les antibiotiques d'activité moyenne. La Fucidine a perdu du terrain à la Clinique Obstétricale et la Kanamycine en Dermatologie.

Cependant, tous ces services enregistrent parallèlement des augmentations de sensibilité de leurs staphylocoques à plusieurs antibiotiques, dont les plus constants sont les Synergistines, la Novobiocine, la Céphaloridine et paradoxalement les Pénicillines, dont certaines même augmentent beaucoup leurs pourcentages.

De nombreux travaux ont été publiés sur l'épidémiologie des staphylocoques en Chirurgie. ARNAUD et al. notent que les Pénicillines ont des pourcentages d'activité plus faibles dans les services de chirurgie, et observent le même phénomène pour la Streptomycine, le Chloramphénicol, les Macrolides et les Tétracyclines. Nous n'avons pas constaté dans notre étude de telles variations des services de chirurgie par rapport à l'ensemble de l'hôpital, sauf en ce qui concerne le Chloramphénicol.PELLIZZATI et VITTIELLO (62), sur 40 souches, sont beaucoup plus pessimistes que nous en ce qui concerne l'activité de la Gentamycine et de la Novobiocine, ils trouvent des pourcentages de sensibilité voisins des nôtres pour la Céphaloridine, la Rifamycine et le Chloramphénicol, ils trouvent d'autre part comme beaucoup d'auteurs des chiffres très élevés pour la Méthicilline. ORLANDO (61) a suivi l'évolution de l'utilisation des antibiotiques majeurs

de 1959 à 1967 et il divise cette période en 4 parties :

- De 1959 à 1962 : utilisation de Pénicilline + Streptomycine, avec parfois utilisation de l'Erythromycine et l'Oléandomycine.
- De 1962 à 1964 : association Pénicilline-Méthicilline (l'Oléandomycine restant à l'honneur).
- De 1964 à 1967 : Oxacilline dans 80 % des cas et aussi Chloramphénicol.
- En 1967 : introduction de la Céphalotine avec l'Oxacilline, et aussi utilisation de la Lincomycine.

  (De 1962 à 1967, la Pristinamycine et la Virgimycine étaient toujours utilisées comme antibiotiques de relai).

THABAUT (82) établit une comparaison entre trois services de chirurgie ou apparentés et selon lui les staphylocoques sont toujours plus résistants à la Maternité (sauf pour l'Erythromycine) qu'en chirurgie et qu'en O.R.L. Selon son étude les meilleurs antibiotiques apparaîssent être la Novobiocine et le Chloramphénicol, la Kanamycine et la Méthicilline venant ensuite.

Selon CAUDIES (12), les staphylocoques isolés en Chirurgie apparaissent notablement plus résistants que ceux de la Pédiatrie.

Dans les services à orientation médicale, le problème de l'infection staphylococcique a, paraît-il, soulevé moins d'intérêt.

Cependant, BERGMANN et MULLER (7) ont étudié 1 700 prélèvements en Dermatologie, entre 1961 et 1965. Sur le plan des sensibilités globales, ils font état de sensibilités équivalentes à celles que nous avons trouvées pour le Chloramphénicol et trouvent pour tous les autres antibiotiques des chiffres nettement supérieurs aux nôtres. Il ne semble pas y avoir eu au fil des années de tendance particulière à l'augmentation des sensibilités ou à leur diminution. HIRSCH et al. (28), sur 13 565 échantillons, montrent que les staphylocoques se rencontrent moins dans les Pertes que dans les mastites et les complications opératoires en Gynécologie. Ils trouvent d'ailleurs des pourcentages inférieurs aux nôtres pour la Gentamycine et pour le S.T.

THOMSEN (83) sur 561 souches dans un service de Brûlés, fait état de la bonne activité de la Fucidine et du Chloramphénicol, et aussi de la Méthicilline (que nous ne retrouvons pas) ; sur le plan de l'évolution par années, il note une évolution cyclique avec des maxima de résistance en 1963 et 1967-1968.

A la suite de cette longue énumération où les discordances abondent et où les éléments de comparaison sont rares, il semble néanmoins que nos évaluations se situent dans les mêmes tendances générales pour les antibiotiques majeurs, mais beaucoup d'auteurs ont trouvé des chiffres bien plus optimistes que les nôtres notamment pour le Chloramphénicol et les Pénicillines semi-synthétiques. Nous l'avions déjà noté auparavant. Nous n'avons pas, comme l'ont fait certains, noté de différence nette entre les

services de Médecine et de Chirurgie et dans notre étude la dispersion des sensibilités paraît davantage fonction de l'antibiotique que du service, comme le montrent les classements que nous avons effectués au niveau de chaque service.

Nous avons ensuite envisagé le problème des résistances : résistances croisées et résistances multiples.

L'examen des souches présentant une résistance croisée ne présente par rapport à la période précédente que très peu de variations (moins de 8 % de différence), ce qui peut paraître assez logique. Il n'y a donc que peu ou pas de modifications de résistances croisées et cette étude comparative n'apporte pas d'élément nouveau. Le phénomène des résistances croisées et dissociées a d'ailleurs été bien étudié par beaucoup d'auteurs (8, 45, 57, 73), de même que le mécanisme d'acquisition de ces résistances (27, 37, 39, 40). De plus, il s'agit ici moins de l'étude réelle des résistances croisées du Staphylocoque vis-à-vis des antibiotiques d'une même famille, que de l'étude statistique du nombre de souches résistantes à un antibiotique donné quand elles résistent à un des six autres. La présence des souches polyrésistantes dans cette analyse entache de plus nos résultats d'une erreur que DARGACHA avait déjà signalée (18). La plupart des auteurs n'ont d'ailleurs pas jugé bon de s'étendre sur ce problème qui commence à être bien codifié, qui est donc prévisible et par conséquent revêt moins d'intérêt sur le plan épidémiologique que celui des polyrésistances, que nous allons envisager maintenant.

Pour cette étude nous avons utilisé les mêmes antibiotiques de base que lors de la période 1963-1967, en y incluant la Gentamycine et le S.T. et en supprimant la Pristinamycine. De nombreux auteurs se sont livrés au même travail que nous, mais la plupart se sont contentés d'un relevé numérique et qualitatif sans en tirer d'interprétation. Sur 187 souches, BOUMEDINE MERED, qui a poussé l'étude jusqu'à 10 antibiotiques, trouve une grande majorité, parmi les souches bi et tri-résistantes, de types PT et PTX. Les associations les plus fréquentes sont ensuite, par ordre décroissant : PT avec S, E, C, Kanamycine, Spiramycine, Oléandomycine et Rifamycine (9).

BULGER et SHERRIS constatent entre 1959 et 1967 une diminution des souches résistantes à 4 antibiotiques et plus (de 45 % à moins de 10 %) (11).

DEBEAUMONT note sur 100 souches que le nombre des souches bi et tri-résistantes se situe entre 20 et 30 %, mais que les pourcentages de types incluant E est supérieur à ceux des types incluant P et T (17).

JANSSON décrit 4 antibiotiques différents (qui associent tous la résistance à la Pénicilline et la Méthicilline). Un seul des types décrits n'a pas ST (qui est remplacé par la résistance à l'Oléandomycine). Il retrouve la résistance à l'Oléandomycine dans 3 types sur 4 (32).

ETUDES PAR PRELEVEMENTS																
	Sensibilité globale		Pus		Urines		Hémocultures		Crachats		Pertes		Coprocultures		C.C.	
Chlortétracycline	31	30,54	29	28,76	24	20,95	45	44,58	41	31,30	30	25,23	26	30	26	19,5
Erythromycine	50	50,75	49	47,04	42	46,57	66	61,86	58	46,65	55	53,95	40	45,22	47	35,9
Spiramycine	48	62,06	45	57,58	45	62,38	61	69,90	54	68,82	52	65,73	27	56,12	43	41,8
Pristinamycine	84	95,65	82	95,88	85	95,15	89	98,13	85	95,44	81	90,70	85	93,93	79	95,1
Virgimycine	81	94,92	82	95,49	79	94,83	86	97,62	85	94,37	75	86,30	79	94,92	78	92,4
Rifamycine S.V.	74	80,55	73	78,55	77	81,63	75	87,88	77	78,26	73	73,83	64	78,68	65	60,7
Streptomycine	39	40,23	32	36,94	30	32,64	58	52,63	45	35,73	49	46,76	29	37,56	30	29,8
Kanamycine	68	75,97	64	75,43	68	72,32	70	83,08	69	77,51	67	71,10	66	76,38	65	75,2
Novobiocine	54	81,36	57	86,96	48	71,24	50	81,36	57	87,47	53	62,81	44	78,53	44	82
Fucidine	76	82,74	82	87,54	69	75,41	82	86,54	75	85,91	74	70,14	76	77,04	73	83,7
Pénicilline G.	14	21,06	10	15,97	11	19,40	28	34,57	17	18,88	19	19,82	4	13,19	7	14,7
Méthicilline	40	55,46	37	50,67	34	51,46	49	68,38	50	48,51	42	54,42	33	54,32	30	41,4
Ampicilline	31	46,35	22	39,06	30	44,96	38	61,15	38	37,52	44	53,95	18	34,69	20	37,1
Oxacilline	48	62,36	43	57,95	45	60,36	62	74,74	51	52,78	57	62,04	34	50,50	31	48,5
Céphaloridine	71	84,95	66	84,34	66	80	82	92,45	74	86,99	65	78,85	69	84,69	62	79,4
Chloramphénicol	53	57,32	57	57,75	40	45,42	66	68,95	59	52,96	61	64,81	35	46,41	54	45,1

Etat récapitulatif et comparatif des sensibilités du staphylocoque aux antibiotiq

- chiffres de gauche : période 1963-1967
- chiffres de droite : période 1967-1971

ETUDES PAR SERVICES

n. mat.		Uro.		O.R.L.		Clin. Obst.		Mater-nité		Cardio.		Dermato.		Clin. Mal. Inf.		C.M.	
1,55	18	20,31	47	23,44	36	28	26	32,92	34	34,36	39	22,03	35	40,52	32	26,28
6,30	37	47,38	55	51,72	65	75,75	49	58,99	54	55,69	56	44,82	52	64,15	45	44,15
8,51	44	65,17	50	71,03	53	65,30	49	70,16	51	62,77	46	59,32	47	76,44	47	67,41
7,03	89	94,98	82	97,24	79	99	80	90,79	87	94,12	80	96,49	85	99,10	84	95,48
6,30	80	94,72	84	98,62	83	97,97	76	87,39	84	94,56	80	93,10	80	99,55	75	95,45
7,13	78	80,05	78	80,85	74	78,57	76	78,48	76	85,59	76	94,82	70	93,83	79	88,07
9,55	26	30,58	43	34,02	51	47	43	45,49	44	45,82	49	48,27	40	50,88	37	31,41
5,83	67	73,35	62	75,86	59	72	70	70,08	74	76,65	69	62,06	70	81,93	62	77,92
1,85	51	68,95	60	90	53	66,30	50	69,86	59	80,03	58	82,14	45	87,55	54	80,41
6,36	68	73,32	79	84,62	82	76,53	75	73,08	76	82,67	74	81,46	77	87,44	69	79,61
9,30	9	19,79	21	20	10	21,78	19	23,23	16	18,79	12	27,12	17	44,93	15	16,23
2,34	30	54,06	48	56,02	49	55,45	38	65,25	41	61,41	44	64,28	41	60,36	43	53,59
0,14	22	48,94	29	39,16	29	58,42	42	54,58	35	49,88	37	47,46	30	64,31	35	42,95
8,30	38	59,84	51	58,74	52	66,34	53	73,19	51	66,89	58	68,42	49	71,62	54	60,13
3,17	67	79,83	71	85,91	74	85,41	72	81,97	73	85,64	77	89,28	71	96,86	74	81,33
8,42	33	42,93	60	51,74	59	63	61	73,02	54	61,90	63	80,70	53	65,45	51	49,67

rapport à la période précédente (exprimées en pourcentages)

KRYNSKI (43) individualise, parmi les lysotypes les plus répandus, deux types de souches tri-résistantes (PTE et PST) et quatre types de tétra-résistantes (PSTE et PCTE surtout, et PCTS et STCE beaucoup plus rarement). Le type penta-résistant PSCTE est très répandu.

STADTSBAEDER et GILAIN (77) notent 12 % de souches résistantes à 6 antibiotiques (P, S, T, C, E, Oxacilline) et 10 % à 5 antibiotiques. Ils notent très peu de polyrésistants sensibles à l'Oxacilline.

Pour THOMSEN (83) les souches tétra-résistantes PSTE ont été les plus nombreuses entre 1962 et 1968.

BASTIN (5) observe que toutes les souches étudiées par lui avaient dans leur antibiotype PMST (M : Méthicilline).

EWE HUI (21) sur 192 souches, constate que les souches polyrésistantes sont plus nombreuses parmi les staphylocoques hospitaliers et relève surtout le type PTS parmi les souches tri-résistantes (30 %), le type STE que nous avons se rencontrant tout de même chez 20 % des souches. Il y a donc ici une discordance avec nos résultats.

Enfin, RIDLEY et al. (69), qui ont procédé à l'enregistrement continu des souches multirésistantes de 1958 à 1968 (soit 10 088 souches en 11 ans), constatent :

- l'augmentation de 20 à 55 % des staphylocoques résistants à la Pénicilline,
- de 1958 à 1960, l'augmentation des staphylocoques PST, et leur régulière diminution de 1962 à 1968,
- la même évolution pour les souches du type PSTE,
- tout cela en relation très étroite avec l'emploi des différents antibiotiques étudiés.

Si nous comparons maintenant nos résultats à ceux de la période précédente, il apparaît que :

- Le nombre des souches résistant isolément à un antibiotique est passé de 420 à 653 et l'éventail de ces résistances uniques s'est élargi (4 types au lieu de deux). Il en est de même pour les souches résistant à 2, 4 et 5 antibiotiques.
- Mais pour les souches tri-résistantes, le nombre a notablement diminué (de 377 soit 13,23 % à 43 ou 1,39 % du total).

La diminution du nombre et des types des souches tri-résistantes est tout à fait remarquable. En effet, nous n'avons obtenu qu'un antibiotype (TSE) alors que dans la période précédente il y en avait eu trois d'individualisés, qui d'ailleurs étaient différents (PTS, PTE, PTC). Ces associations ne permettaient pas de faire les liaisons que nous avons évoquées plus haut entre T et S (et qui ont été retrouvées grâce à des expériences de transduction par KASUGA, HASHIMOTO et MITSUHASHI (co-transduction de S avec T dans 30 % des cas) qui situaient ces résistances

probablement sur le chromosome (35, 36). Ceci demanderait bien sûr une confirmation expérimentale sur les staphylocoques isolés à Pellegrin.

MITSUHASHI (50) montre de plus que 21 % des staphylocoques isolés par lui au Japon étaient tri-résistants avec les types PTSulfamide (14 %), TSSulfamide (4 %) et PSSulfamide (3 %) et que plus de la moitié des souches étaient tri ou tétra-résistantes. Il constate d'autre part une augmentation des souches monorésistantes entre 1961 et 1965, une baisse des souches bi et tétra-résistantes, alors que les souches tri-résistantes montent jusqu'à un maximum en 1964 et diminuent en 1965. Enfin, il confirme la liaison entre T et S et sa nature chromosomique et suggère que la résistance au Chloramphénicol pourrait être éloignée des déterminants de la résistance à la Pénicilline et à T , S et Sulfamides (ce que nous avions également suggéré lors de l'analyse des souches tétra-résistantes). Cela le conduit à proposer le modèle suivant :

- D'un côté une structure comportant le gène de synthèse de la Pénicillinase et le gène de résistance aux macrolides (dont l'Erythromycine). Cette structure serait vraisemblablement un plasmide.
- De l'autre côté une structure (vraisemblablement le chromosome) qui supporterait les gènes de résistance à Tétracyclines, Streptomycine et Sulfamides.

Dans un article plus récent, NOVICK et BOUANCHAUD (59) font état de deux types de plasmides :

- Un de taille importante (poids moléculaire environ 20 millions),qui supporterait le gène de fabrication de la Pénicillinase, et dont la réplication serait liée au cycle de la cellule.
- Un de plus petite taille (poids moléculaire 2,5 millions) se trouvant à de nombreux exemplaires dans la bactérie (alors que l'autre n'y est pas à plus de deux exemplaires), et dont le cycle de réplication serait indépendant de celui de la cellule. Il porterait les gènes de résistance à la Tétracycline et au Chloramphénicol.

Cela n'est pas incompatible avec le modèle de HASHIMOTO, ni avec les hypothèses que nous avons formulées dans l'étude des antibiotypes.

D'autres auteurs, tels que DYKE et RICHMOND (20), RICHMOND (68), PEYRU (64), ont décrit différents types de plasmides qui peuvent se rencontrer dans le staphylocoque, et ont même tenté de déterminer la place des différents gènes de résistance. Ces travaux ont moins d'intérêt dans le sens de notre étude, car ils ne concernent que la production de la Pénicillinase et la résistance à l'Erythromycine, confirmant simplement (mais amplement) leur nature extrachromosomique (qui avait servi de substrat à notre raisonnement).

Nous espérons ainsi, par l'étude de ces différents résultats, avoir contribué utilement à l'étude de l'épidémiologie et des résistances du staphylocoque hospitalier.

C O N C L U S I O N S

Au cours de ce travail, nous avons procédé à l'analyse statistique de 3940 souches de Staphylocoques testés vis-à-vis d'une trentaine d'antibiotiques de 1967 à 1971, à l'Hôpital Pellegrin.

. Les variations en fonction des années, des prélèvements et des 16 services se sont avérées significatives pour la plupart des antibiotiques.

. Nous avons constaté une évolution presque sinusoïdale des courbes de sensibilité au fil des années, l'année 1971 marquant un nouveau regain de sensibilité de la plupart des souches.

. Sur le plan des sensibilités selon les prélèvements, ceux qui ont fourni les souches les plus sensibles ont été (comme dans la période précédente) les Hémocultures, auxquels nous pouvons ajouter les Liquides céphalo-rachidiens et les prélèvements de liquides d'épanchements (Séreuses). Il semble que les germes isolés de Crachats aient évolué vers une plus grande résistance, de même que ceux des Pertes pour certains antibiotiques.

. Les services fournissant les souches les plus résistantes se retrouvent souvent parmi les services de Chirurgie mais la Clinique Médicale semble avoir aussi les mêmes problèmes.

A ces conclusions il faut ajouter le fait que le nombre des antibiotiques majeurs a augmenté et que la sensibilité globale des souches a également augmenté. Aux mêmes antibiotiques que lors de la période précédente, il faut maintenant adjoindre la Novobiocine, la Gentamycine, l'association Sulfaméthoxazole-Triméthoprime, la Céphalotine et la Céphalexine,

la Rifampicine, la Paromomycine et la Kanamycine.

L'étude des résistances (multiples surtout) nous a permis de constater l'importance des souches bi, tétra et pentarésistantes, et l'analyse des différents antibiotiques nous a permis d'établir une possible liaison entre les résistances à la Streptomycine et aux Tétracyclines.

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
H. BRICAUD

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
H. DULONG DE ROSNAY

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 19 Juin 1973
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

1. ANTIBIOTIC RESISTANCE IN REVERSE.
Editorial Brit. Med. J. (1969), 2, n°5659, 711-2.

2. ARNAUD (R.), AUDURIER (A.), BERTRAND (F.) - Sensibilité aux antibiotiques de 1200 souches de staphylococcus aureus isolées en milieu hospitalier.
Concours Méd. (1970), 92, n°4.

3. BARBER (M.) - Drug resistant staphylococci with special reference to the penicillins and cephalosporins.
Post. Mikrobiol., Polska (1966), 5, n°2, 459-72.

4. BARRETT (F.F.), CASEY (J.I.), WILCOX (C.), FINLAND (M.) - Bacteriophage types and antibiotic susceptibility of staphylococcus aureus.
Arch. Intern. Med., USA (1970), 125, n°5, 867-73.

5. BASTIN (R.), WORMS (R.), ACAR (J.F.) - Traduction clinique de la résistance hétérogène des staphylocoques aux pénicillines et céphalosporines.
Sem. Hôp. Pathol. Biol. Fr. (1967, paru 1968), 15, n°23-24, 1205-11.

6. BEGUE (P.) - A propos de la sensibilité des staphylocoques aux antibiotiques.
Concours Méd. (1970), 92, n°40.

7. BERGMANN (H.), MULLER (P.) - Derzeitige Bedeutung staphylogener Infektion in der Dermatologie.
Arch. Klin. Exper. Dermatol. (1966), 226, n°2, 121-9.

8. BOUANCHAUD (D.H.), BAUDENS (J.G.), CHABBERT (Y.A.) - La résistance aux antibiotiques.
Rev. Prat. Fr. (1968), 18, n°32, 4707-8, 4711-2, 4715-9.

9. BOUMEDINE MERED, GERODIAS (P.) - Etude de 219 souches de staphylocoques pathogènes isolés à Alger ; relations du sérotype avec l'antibiogramme.
Arch. Inst. Pasteur, Algérie (1967), 45, 30-9.

10. BRAVO-OLIVA (J.), GARCIA-RODRIGUEZ (J.A.) - La resistencia a los antibioticos de cepas de estafilococcos coagulasa positivos de distinta procedencia aislados en Salamanca.
Med. Trop., Esp.,(1968), 44, n°2, 181-96.

11. BULGER (R.J.), SHERRIS (J.C.) - Decreased incidence of antibiotic resistance among staphylococcus aureus. A study in an university hospital over a nine-years period.
Ann. Intern. Med., USA (1968), 69, n°6, 1099-108.

12. CAUDIES (J.F.) - Epidémiologie des infections à Staphylococcus aureus dans un service de Chirurgie Orthopédique (les enseignements tirés d'un contrôle bactériologique effectué pendant une période d'un an).
Thèse Méd., Tours,1972.

13. CAYEUX (P.) - Les échecs de l'antibiothérapie en pratique médicale courante.
Presse Méd., Fr. (1966), 74, n°36, 1859-60.

14. CHAKRABARTY (A.N.), CHOUDHURI (K.K.) - Sensitivity of penicillin-resistant Staphylococci to cephalosporin and other antibiotics.
Indian J. Exper. Biol. (1969), 7, n°1, 68-9.

15. CUCCHI (L.), AUGUSTI (A.), MEZZETTI (M.) - Antibioticoresistenza degli stafilococchi isolati in reparto chirurgico.
Biol. Latina, Ital. (1969), 21, n°1, 51-8.

16. DATTA (N.) - Inherited drug resistance in bacteria.
Excerpta med., Internation. Congr. Sci., Pays-Bas (1967), n°137, 458-60.

17. DEBEAUMONT (A.), DURIEZ (J.) - Staphylocoques d'origine hospitalière. Etude de la sensibilité de 100 souches aux antibiotiques.
Nouvelle Presse Médicale (1972), 1, n°15, 1017.

18. DULONG de ROSNAY (C.), DUHAMEL (J.), DARGACHA-SABLE (G.) - Analyse statistique de 2850 antibiogrammes de staphylocoques effectués par le laboratoire des hôpitaux de Pellegrin-Tondu de 1963 à 1967.
Thèse Méd., Bordeaux, 1968.

19. DUVAL (J.) - Rôle du laboratoire au cours du traitement antibiotique.
Anesth. Analg. Réanimation (1971), 28, n°4, 689-703.

20. DYKE (K.G.H.), RICHMOND (M.H.) - Occurence of various types of penicillinase plasmid among "hospital" staphylococci.
J. Clin. Pathol. (1967), 20, n°1, 75-9.

21. EWE HUI (S.), LIM AH LOO - The antibiotic resistance pattern of 192 strains of Staphylococcus aureus.
Singapour Med. (1970), 11, n°3, 156-61.

22. FORFAR (J.O.), KEAY (A.J.), MACCABE (A.F.), GOULD (J.C.), BAIN (A.) - Liberal use of antibiotics and its effects in neonatal staphylococcal infection with particular reference to erythromycin.
Lancet, G.B. (1966), n°7458, 295-300.

23. FORSELL (P.) - A survey of the incidence of resistance of Staphylococcus aureus to antibiotics in general practice.
Med. J. Austr. (1971), 2, n°9, 477-8.

24. GERLACH (E.M.), TAYLOR (R.J.) - Automated antibiotic susceptibility studies with 500 strains of staphylococcus aureus.
Amer. J. Clin. Pathol. (1970), 54, n°2, 271.

25. GULISANO (G.) - Sensibilità a vari antibiotici di 233 ceppi di staphylococcus aureus isolati da degenti nella clinica Medica di Catania dal 1960 al 1965.
G.Mal.Infett.Parassit.,Ital.(1968),20,n°4,339-51

26. HASSAN-HOSSEINI - Bacterial sensitivity to antibiotics, 1964-1968.
Curr. Therap. Res., USA (1969), 11, n°6, 397-405.

27. HASHIMOTO (H.), OSHIMA (H.), MITSUHASHI (S.) - Drug resistance of staphylococci IX. Inducible resistance to macrolide antibiotics in Staphylococcus aureus.
Jap. J. Microbiol. (1968), 12, n°3, 321-7.

28. HIRSCH (H.A.), BRANSCHEIDT (G.), DATWYLER (C.) - Epidemiologie und Antibiotikaempfindlichkeit der Erreger von Gynäkologisch-Gebürtschilflichen Infektionnen.
Gebürtsh. FrauenHeilkde, Dtschl. (1971), 31, n°10, 923-30.

29. HROMADKA (A.), HOHENEGGER (M.) - Antibiotikaempfindlichkeit von Staphylokokken.
Chemotherapia, Suisse (1966), 11, n°6, 355-63.

30. HUYSMANS-EVERS (A.G.B.), OUD (J.A.C.) - The epimiology of staphylococcus aureus in the surgical clinic (en Hollandais).
Nederl. T. Geneeskde (1970), 114, n°49, 2036-40.

31. ISENBERG (H.D.), REICHLER (A.), WISEMAN (D.) - Prototype of a fully automated device for determination of bacterial antibiotic susceptibility in the clinical laboratory.
Appl. Microbiol., USA (1971), 22, n°6, 980-6.

32. JANSSON (E.) - Hospital staphylococci in Helsinki.
Scand. J. Infectious Dis., Sweden (1970), 2, n°3, 173-5.

33. JEDLICKOVA (Z.) - Beitrag zum Studium der Empfindlichkeit von Staphylokokken gegen die Sogenannten Antistaphylokokken-Antibiotika.
Arzneimittel Forsch. (1967), 17, n°6, 706-9.

34. JELJASZEWICZ (J.), HAWIGER (J.) - Antibiotic resistance of strains of staphylococcus aureus isolated in Poland ; a nation-wide survey.
Post. Mikrobiol., Polska (1966), 5, n°2, 441-4.

35. KASUGA (T.), HASHIMOTO (H.), MITSUHASHI (S.) - Drug resistance of staphylococci VII. Genetic determinants responsible for the resistance to Tetracycline, Streptomycin, Sulfanilamide and Penicillin.
J. Bact. (1968), 95, n°5, 1764-6.

36. KASUGA (T.), MITSUHASHI (S.) - Drug resistance of staphylococci VIII. Genetic properties of resistance to tetracycline in Staphylococcus aureus E 169.
Jap. J. Microbiol. (1968), 12, n°3, 269-73.

37. KAYSER (F.H.), BENNER (E.J.), HOEPRICH (P.M.) - Acquired and native resistance of Staphylococcus aureus to Cephalexin and other beta lactame antibiotics.
Appl. Microbiol. USA (1971), 20, n°1, 1-5.

38. KLASTERSKY (J.), BEUMER (J.), DANEAU (D.) - Bacteriophage types and antibiotic sensibility of staphylococcus aureus.
Appl. Microbiol., USA (1971), 22, n°6, 1000-7.

39. KONO (M.), HASHIMOTO (H.), MITSUHASHI (S.) - Drug resistance of staphylococci III. Resistance to some macrolide antibiotics and inducible system.
Jap. J. Microbiol. (1966), 10, n°1, 59-66.

40. KONO (M.), KASUGA (T.), MITSUHASHI (S.) - Drug resistance of staphylococci IV. Resistance patterns to some macrolide antibiotics in Staphylococcus aureus isolated in the USA.
Jap. J. Microbiol. (1966), 10, n°2, 109-13.

41. KONO (M.), OGAWA (K.), MITSUHASHI (S.) - Drug resistance of staphylococci VI. Genetic determinant for Chloramphenicol resistance.
J. Bact. (1968), 95, n°3, 886-92.

42. KRCMERY (V.), VYMOLA (F.) - The simultaneous occurence of penecillinase and tetracycline resistance plasmids in Staphylococcus aureus.
J. Hyg. Epidemiol. Mikrobiol. Immunol., Czechosl. (1967), 11, n°1, 104-8.

43. KRYNSKI (S.), GALINSKI (J.), SZYMANSKA-MALLOTKE (R.), SAMET (A.) - Etude de l'antibiotype et du lysotype de 1090 souches de Staphylococcus aureus isolés sur des enfants vivant en collectivité. Arch. Fr. Pédiatr. (1966), 23, n°10, 1191-6.

44. LAMOTTE (M.) - Initiation aux méthodes statistiques en biologie. 1 vol., 144 p. (Masson), 1971.

45. LEBEK (G.) - Neue Aspekte der Antibiotikaresistenz menschlicher Krankheitserreger. Schweiz. Med. Wschr. (1969), 99, n°12, 397-404.

46. LELONG (M.), POLAERT (J.), POL (A.), DEROUBAIX (P.), DERAMBURE (S.), VANLAYES (R.), SOREZ (J.P.) - Le staphylocoque en milieu hospitalier : étude systématique menée durant deux années dans un service de pédiatrie. Sem. Hôp., Ann. Pédiatr. (1971), 45, n°35-36, 543-7.

47. Mac DONALD (S.) - Transduction of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. Lancet, G.B. (1966), n°7473, 1107-10.

48. Mac KITRICK (J.C.), AFF (C.S.) - False antibiotic resistance due to Penicillinase. Amer. J. Clin. Pathol. (1967), 48, n°2, 237-9.

49. MATEJOVSKA (V.) - Study of tipability of staphylococci in relation to their resistance to antibiotics. J. Hyg. Epidemiol., Prague (1968), 12, n°4, 445-8.

50. MITSUHASHI (S.) - Epidemiological and genetical study of drug resistance in Staphylococcus aureus. Jap. J. Microbiol. (1967), 11, n°1, 49-68.

51. MORBIDELLI (R.), PAPOTTI (G.), SERNIA (O.) - Evoluzione dell' antibiotico sensibilità di 336 ceppi staphiloccici dal 1956 al 1967. G. Batteriol. Virol. Immunol. Ital. (1968), 61, n°11-12.

52. MORDASKI (M.), TKACZOWA (A.), WIECZOREK (J.) - Sensitivity of bacteria to antibiotics in the years 1961-65. Arch. Immunol. Therap. Exper., Pologne (1967), 15, n°3, 359-70.

53. MORONI (M.), DAVOLI (C.) - Incidenza di portatori di ceppi di stafilococco in un reparto di malattie infettive e comportamento dei ceppi isolati nei confronti di alcuni antibiotici anti-stafilococcici. G. Mal. Infett. Parassit, Ital. (1969), 21, n°4, 257-65.

54. MUSTAKALLIO (E.) - Occurence and drug resistance of staphylococcus aureus in Turku area.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., Danem. (1966), 67, n°4, 579-85.

55. NENNA (A.), COURBON (J.), DERRIDA (J.P.) - Utilisation des antibiotiques dans le traitement des septicémies à staphylocoques.
Gaz. Méd., Fr. (1970), 77, n°22.

56. NEUMANN (M.) -Vade mecum des antibiotiques et agents chimiothérapiques anti-infectieux.
1 vol., 447 p. (Maloine), 1971.

57. NEUMANN (M.) - La résistance bactérienne aux antibiotiques.
Vie Méd. (1970), 51, n°12, 1837-52.

58. NOVICK (R.P.), MORSE (S.I.) - In vivo transmission of drug resistence factors between strains of staphylococcus aureus.
J. Exper. Med., USA (1967), 125, n°1, 45-9.

59. NOVICK (R.P.), BOUANCHAUD (D.) - Extrachromosomal nature of drug resistance in Staphylococcus aureus.
Ann. New-York Acad. Sci., USA (1971), 182, 279-94.

60. O'BRIEN (T.F.), KENT (R.L.), MEDEIROS (A.A.) - Computer generated plots of results of antimicrobial susceptibility tests.
J. Amer. Med. Ass. (1969), 210, n°1, 84-92.

61. ORLANDO (J.P.), GRATECOS (L.A.), ODDO (G.), LOUCHET (E.) - Traitement des staphylococcies pleuro-pulmonaires de l'enfant (à propos de 101 observations recueillies de 1959 à 1969).
Marseille Méd. (1970), 107, n°4, 329-33.

62. PELLIZZATI (P.), VITIELLO (L.) - Considerazioni in tema di aumento di frequenza delle stafilococcie ed i suoi rapporti con il fenomeno dell'antibiotico resistenza.
Riv. Ital. Ig. (1968), 28, n°5-6, 782-7.

63. PERRIN (M. née PELISSIER) - Comparaison du lysotype, du sérotype et de l'antibiotype chez Staphylococcus aureus. Applications épidémiologiques.
Thèse Doctorat Université, Lyon, Sect. Pharm., 1970.

64. PEYRU (G.), FOONER WEXLER (L.), NOVICK (R.P.) - Naturally occuring penicillinase plasmids in Staphylococcus aureus.
J. Bact. (1969), 98, n°1, 215-21.

65. PISANO (E.), PAGANO (G.), IANELLI (S.), PELLEGRINI (A.) - Studio sull' attività antibatterica in vitro di alcune associazioni tra antibiotici.
G.Batteriol.Virol.Immunol.,Ital.(1967),60,n°9-10, 407-17.

66. POPOVICI (M.), ALEXENCO (E.) - Standardisation de l'antibiogramme. (En Roumain).
Microbiol. Parazitol. Epidemiol. Român. (1965), 10, n°5-6, 427-32.

67. PREMIER COLLOQUE EUROPEEN SUR L'HOSPITALISME - Paris, Maison de la Chimie, 2-3 déc. 1966.

68. RICHMOND (M.H.) - The plasmids of Staphylococcus aureus.
In "Advances in microbial physiology", vol.2, 1968.

69. RIDLEY (M.), BARRIE (D.), LYNN (R.), STEAD (K.C.) - Antibiotic-resistant Staphylococcus aureus and hospital antibiotic policies.
Lancet, G.B. (1970), n°7640, 230-3.

70. ROSENDAL (K.), BULOW (P.) - Staphylococcus aureus strains isolated in Danish hospitals. II-From January Ist 1961 to December 31 st 1965.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., Danem. (1967), 71, n°3, 422-38.

71. ROUNTREE (P.M.), BEARD (M.A.) - Hospital strains of Staphylococcus aureus with particular reference to methicillin-resistant strains.
Med. J. Austral. (1968), 2, n°26, 1163-8.

72. ROUPAS (A.), PIGUET (J.D.) - Sensibilité aux antibiotiques de 2081 souches bactériennes isolées d'infections urinaires. Etude critique et propositions de traitement.
Schweiz. Med. Wschr. (1968), 98, n°51-52, 2008-16.

73. RUSSEL (A.D.) - Antibiotics to-day III. Resistance and cross-resistance, combined antibiotic therapy, and sterility testing of antibiotics.
Pharm. J., G.B. (1968), 201, n°5468, 149-152.

74. SAWAI (T.), HASHIMOTO (H.), MITSUHASHI (S.), YAMAGISHI (S.) - Drug resistance of Staphylococci V. Two types of high resistance to Penicillin G in Staphylococcus aureus.
Jap. J. Microbiol. (1967), 11, n°3, 179-88.

75. SCHNEIERSON(S.S.) - Antibiotic susceptibility of pathogenic microorganisms isolated in 1966.
New-York State J. Med. (1967), 67, n°14, 2027-32.

76. SCHNEIERSON (S.S.), AMSTERDAM (O.) - A manual punch card system for recording, filing , and analysing antibiotic sensitivity test results.
Amer. J. Clin. Pathol. (1967), 47, n°6, 818-20.

77. STADTSBAEDER (S.), GILAIN (A.) - Antibiogramme et lysotypie des staphylocoques en milieu hospitalier.
Sem. Hôp., Pathol. Biol. Fr. (1971), 19, n°1-2, 5-11.

78. SUZUKI (Y.), OKAMOTO (S.), KONO (M.) - Basis of Chloramphenicol resistance in naturally isolated resistant staphylococci.
J. Bacteriol., USA (1966), 92, n°3, 798-9.

79. TAIDI (B.), MATOSSIAN (R.M.), UWAYDAH (M.) - Bacteriophage types and antibiotic sensitivity patterns of Staphylococcus aureus in Lebanon.
J. Med. Liban (1971), 24, n°1, 1-13.

80. TAMALET (J.), PELOUX (Y.), LE VAN THOAN (J.C.) - Etude de la sensibilité aux antibiotiques de 593 souches de staphylocoques pathogènes isolés en milieu hospitalier en 1966.
Marseille Médical, 1967, 104, n°4, 339-41.

81. TEODOROVICI (G.), ZVORISTEANU (V.), IVAN (A.), GROLL (M.), STOICA (O.), NASTASE (A.) - Studies on the ecology of antibiotic-resistant staphylococci.
J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., Czechosl. (1969), 13, n°3, 374-81.

82. THABAUT (A.), CANAYER (H.) - La sensibilité à 28 antibiotiques de 1224 souches de staphylocoques pathogènes isolés de 1965 à 1968.
Rev. Hyg. Méd. Soc., Fr. (1969), 17, n°7, 563-70.

83. THOMSEN (M.) - The burns unit in Copenhagen. X-Antibiotic sensitivity of Staphylococcus aureus isolated from burns.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., Danem. (1971), 79, n°3,314-24.

84. VEYSSIER (P.), DOMART (A.) - Aspects et problèmes actuels de l'infection staphylococcique.
Presse Méd. Fr. (1971), 79, n°44, 1975-80.

85. VIALLIER (J.) - Diagnostic bactériologique et traitement antibiotique de staphylococcies. A propos de 1055 souches de staphylocoques pathogènes isolés de 1962 à 1969,de leur sensibilité aux antibiotiques, de leur caractère lysotypique, de leur activité pathogène chez l'homme.
J. Méd. Lyon (1970), 51, n°1180, 477-8, 81-2.

86. VOORS (A.W.), STEWARD (G.T.) - Statistical analysis of staphylococcal infection hospital patients in relation to use of antibiotics and other factors.
J. Hyg., G.B. (1968), 66, n°2, 175-83.

87. ZAK (C.), HAWIGER (J.), JELJASZEWICZ (J.) - Sensitivity of Staphylococcus aureus to 30 antibiotics.
Chemotherapy, Switz. (1969), 14, n°1, 68-9.

-:-

On pourra également consulter avec profit :

1 - BASKANCHILADZE (G. SH), BUNIATOVA (I.M.) - Modification de la sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques pathogènes isolés à Tbilissi en 1961-1966.
Antibiotiki, SSSR (1968), 13, n°9, 831-3 (en Russe).

2 - BETINOVA (M.) - Efficacité des Tétracyclines, antibiotiques macrolides et Sigmamycine sur les staphylocoques in vitro.
Biologia , Ceskosl.(1968),80,n°6,99-103 (en Tchèque).

3 - CHERNOMORDIK (A.B.), BASS (T.M.) - Activité synergique et antagoniste d'agents chimiothérapeutiques sur des staphylocoques pathogènes.
Antibiotiki, SSSR (1971), 16, n°7, 632-6 (en Russe).

4 - FRISHMANN (E.M.), VEDMINA (E.A.), FEDOROVA (O.A.), VASINA (T.A.) - Action d'associations d'antibiotiques sur des staphylocoques pathogènes isolés de malades chirurgicaux.
Antibiotiki, SSSR (1970), 15, n°3, 267-71 (en Russe).

5 - GRIGOROVA (M.), KIRJAKOVA (I.), KISSELINOVA (H.) - Evolution of antibiotic resistance of staphylococci.
Savr. Med. (1970), 21, n°6, 25-8 (en Russe).

6 - KURDZIEL (Z.) - Etat de porteur de staphylocoques coagulase positifs chez des personnes employées dans des industries alimentaires (sensibilité des souches isolées aux antibiotiques).
Przegl. Epidemiol., Polska (1968), 22, n°2, 217-21 (en Polonais).

7 - MITNIK (A.P.) - Mesure de la sensibilité aux antibiotiques de la flore des cryptes amygdaliennes chez les malades atteints d'angines.
Lab. Delo, SSSR (1967), n°11, 693-5 (en Russe).

8 - PROKHOROV (B.S.) - Etude de la sensibilité aux antibiotiques de souches de staphylocoques isolés de malades et de leur lysotype.
Antibiotiki, SSSR (1967), 12, n°6, 531-5 (en Russe).

9 - PROSKUROV (V.A.), STROKATOVA (N.A.) - Sensibilité aux antibiotiques de staphylocoques isolés du sang dans des cas de bactériémies et septicémies non spécifiques.
Antibiotiki, SSSR (1970), 15, n°6, 532-4 (en Russe).

10 - RED'KO (A.F.) - Fréquence de l'isolement des staphylocoques dans les processus purulents inflammatoires et modification de leur sensibilité aux antibiotiques en 7 ans à Barnaoul.
Antibiotiki, SSSR (1967), 12, n°4, 340-43 (en Russe).

11 - RODLER (M.) - Sept années d'étude des souches de staphylocoques en milieu hospitalier.
Egészségtudomány, Magyar.(1970), 14, n°3, 237-50 (en Hongrois).

12 - ROZENFELD (L.I.), UMAROVA (M.U.), PULATOV (Z.P.), GASMAN (N.L.), FEDOTOVA (V.L.) - La sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques isolés des selles dans les affections gastro-intestinales aiguës.
Lab. Delo, SSSR (1967), 12, n°7, 433-4 (en Russe).

13 - ROZGONYI (F.), KOVACS (I.), VACHTER (J.) - Etude comparative de la sensibilité aux antibiotiques de souches de Staphylococcus aureus chez le personnel de deux cliniques.
Egészségtudomány, Magyar. (1968), 12, n°1,31-7 (en Hongrois).

14 - SAMOJLOVITCH (N.N.) - La sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques pyogènes isolés des malades hospitalisés et ambulants.
Antibiotiki, SSSR (1967), 12, n°7, 624-5 (en Russe).

15 - SMOLJANSKAJA (A.Z.), CEJKINA (F.I.) - Transmission de la résistance plurimédicamenteuse chez des souches de staphylocoques isolées en clinique.
Lab. Delo, SSSR (1970), n°11, 669-72 (en Russe).

16 - SOBOLEV (V.R.), VLASOVA (E.V.), SOLOVEVA (V.E.), BOGDANOVA (L.F.) - Etude comparée de la sensibilité aux antibiotiques de staphylocoques isolés de malades et de personnel hospitalier.
Antibiotiki, SSSR (1971), 16, n°2, 162-7 (en Russe).

17 - TUBYLEWICZ (H.), SADOWSKI (Z.) - Etude sur la sensibilité de souches de Staphylococcus aureus aux antibiotiques.
Polski. Tygodn. Lek. Polska (1970), 25, n°33, 1242-4 (en Polonais).

18 - TYNEKA (Z.) - Antibiorésistance des staphylocoques coagulase positifs isolés dans une clinique obstétricale.
Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska, sect.D.,Pologne (1965 paru 1966) , 20, 69-74 (en Polonais).

19 - VESELOV (A. J. A.) - Dynamique de la sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques pathogènes isolés de différentes sources.
Antibiotiki, SSSR (1969), 14, n°1, 67-8 (en Russe).

20 - VOROPAEVA (S.D.), FOMCHENKO (P.V.) - Etude de l'action sélective des antibiotiques dans le processus de formation des souches résistantes de staphylocoques.
Antibiotiki, SSSR(1966), 11, n°10, 939-44 (en Russe).

21 - VOROPAEVA (S.D.) - La résistance multiple chez les staphylocoques isolés de malades.
Antibiotiki, SSSR (1969), 14, n°5, 415-19 (en Russe).

22 - VOROPAEVA (S.D.), BELJALOVA (R.A.), ANKIRSKAJA (A.S.) - Etudes sur la résistance multiple aux antibiotiques de souches cliniques de staphylocoques.
Antibiotiki, SSSR (1970), 15, n°10, 892-7 (en Russe).

23 - ZABALUEVA (T.S.), DOROFEJCHUK (V.G.), KRASIL'NIKOVA (I.V.), UL'JANISHEVA (L.N.), SHERSTOBITOVA (V.V.) - La sensibilité aux antibiotiques des staphylocoques isolés dans la ville de Gorki.
Antibiotiki, SSSR (1968), 13, n°9, 831-3 (en Russe).

25 - ZESPOLOWA (P.) - Etude comparative de la résistance aux antibiotiques de souches de Staphylococcus aureus isolées en Pologne de 1960 à 1963 et en 1964.
Przegl. Epidemiol., Polska (1967), 21, n°2, 183-191 (en Polonais).

Editions BERGERET - 71-73, rue Leyteire - Bordeaux - Tél. 91.12.59 -